

Editorial

Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes

Luz Angela Casas-Figueroa  ^{1, 2}

¹Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali, Colombia

²Universidad ICESI, Cali, Colombia

Cómo citar: Casas-Figueroa LA. Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e754. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.754>

En los inicios del siglo XX (1902), los investigadores Bayliss y Starling describieron que las secreciones pancreáticas se producían por estímulos químicos, así como estímulos neurales, y que las secreciones que provenían del intestino contenían “algo” que se liberaba dentro de la circulación y tenía la capacidad de estimular las secreciones pancreáticas, denominándose la primera hormona como secretina (1). Estos hallazgos contribuyeron a comprender que existen interacciones clave entre las hormonas y el sistema nervioso, las cuales son necesarias para las funciones gastrointestinales. Pocos años después se consideró que estas hormonas contribuían a la regulación de la glucosa en los pacientes diabéticos, apoyados en los experimentos de Barre (2), clarificándose posteriormente con las investigaciones publicadas por Perley y Kipnis el efecto de la incretina, dada por las hormonas gastrointestinales después de la carga oral de glucosa (3). En 1983 se aisló del intestino un péptido similar al glucagón (GLP-1) y se descubrió que este estimulaba la secreción de insulina e inhibía la secreción de glucagón (4),

además, se encontraron efectos inhibidores sobre la ingesta de alimentos y el vaciamiento gástrico, lo cual impulsó al desarrollo de tratamientos basados en GLP-1.

Con estos hallazgos empieza una nueva era de moléculas con acción antidiabética poderosa, demostrada en estudios clínicos y un avance significativo en el tratamiento de la diabetes. En los últimos 20 años, la terapia para la diabetes tipo 2 ha progresado rápidamente, y hoy contamos con múltiples agonistas del receptor de GLP-1 inyectables y orales, aprobados para el manejo del paciente diabético. Dada la distribución diseminada de los receptores de GLP-1 en tejidos extrapancreáticos, se tienen otros efectos no glicémicos favorables como se demuestra en estudios preclínicos y clínicos (5).

Particularmente los análogos de larga acción, en estudios de resultados cardiovasculares, han reportado una significativa reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular preexistente, comparado con los de solo factores de riesgo cardiovascular; sin

 **Correspondencia:** Luz Angela Casas Figueroa, Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cra. 98 #18-49, Cali, Colombia. Correo-e: luzangelacasas@hotmail.com

embargo, no es posible en los metaanálisis de dichos estudios hallar una separación real del efecto MACE entre pacientes con o sin enfermedad cardiovascular establecida (6).

La descripción general de las revisiones sistemáticas de la seguridad de los análogos de GLP-1 para los resultados cardiovasculares y renales en comparación con la terapia estándar, en los pacientes adultos con DM2 y la efectividad informada, realizada por los doctores Cruz et al. (7), publicada en este número de la revista, evaluó 17 estudios de intervención de: liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida, taspoglutida y efpeglenatida, en comparación con placebo o terapia activa. Los autores recomiendan que el uso de las diferentes moléculas en la práctica clínica debe hacerse de acuerdo con las características basales de los pacientes y los datos de seguridad de cada una. También describen que los resultados tienen una tendencia de efecto protector para los resultados cardiovasculares y renales. De igual manera, sugieren que pocos análisis pueden ser estadísticamente significativos cuando las moléculas se analizan individualmente.

Varios metaanálisis de los estudios con análogos de GLP-1 muestran un perfil de riesgo versus beneficio favorable (reducción de MACE del 14%) para estas moléculas y consideran igualmente que existen diferencias entre los fármacos respecto a los resultados cardiorrenales en los ensayos por separado. Los efectos beneficiosos son considerados como moderados en MACE, reduciendo la hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad por todas las causas con beneficios en reducción de la incidencia de macroalbuminuria (8).

Debido a los resultados en los diferentes estudios mencionados, los pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad CV, la Asociación Americana de Diabetes recomienda administrar un análogo de GLP-1 que haya demostrado beneficios CV para reducir el riesgo de MACE.

Es de anotar que los estudios con los análogos de GLP-1 también se extienden más allá de los pacientes ambulatorios, como es su uso en pacientes hospitalizados. En este número de la

revista los doctores Hurtado, Acosta, Valenzuela y Omeara (9) realizan una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis del uso de medicación con efecto incretina para el control glicémico en pacientes adultos hospitalizados con DM2 entre 2002 y 2018, con el objetivo de evaluar una no inferioridad de los fármacos con efecto de incretina (inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1), comparado con insulina en el ámbito hospitalario.

El desenlace primario fue el control glucémico (normoglicemia) y como desenlaces secundarios hiperglicemia o hipoglicemia. Los Odds Ratio (OR) los calcularon como medidas de asociación con sus intervalos de confianza del 95% y 12 índices en cada análisis como medida de heterogeneidad. Los autores, para efectos de interpretación, fijaron arbitrariamente 1,25 como límite de no inferioridad. En los resultados se revisaron siete estudios, de los cuales cinco de ellos eran con inhibidor de DPP-4 versus insulina y dos con agonistas de GLP-1 versus insulina. Los fármacos con acción incretina en el análisis de los resultados mostró que las incretinas fueron inferiores a la insulina para mantener la normoglicemia, pero no fueron inferiores en resultados de hiperglicemia o hipoglicemia.

Los autores evidencian que se requieren más estudios con estos medicamentos en pacientes diabéticos hospitalizados y podemos ver la utilidad de estos medicamentos en algunos pacientes hospitalizados con cierto tipo de patologías, que eventualmente podrían disminuir el riesgo de hipoglicemias e igualmente la variabilidad glicémica.

Los agonistas del receptor de GLP-1, desde sus investigaciones básicas hasta las clínicas, han demostrado tener efectos benéficos en control glicémico, en protección cardiovascular y renal, asimismo, tener efecto sobre otros factores de riesgo como hipertensión y obesidad, que impactan en el compromiso de órganos como el corazón y el riñón, aunque se han logrado dilucidar y comprender muchas de las vías de las incretinas, aún se tienen incógnitas para explicar sus acciones, corregir los defectos en su producción, señalización del receptor y, por tanto, plantear nuevos objetivos para

intervención terapéutica. El GLP-1 tiene un papel fisiológico más complejo y amplio de lo que se pensaba antes, es por esto que los agonistas del receptor de GLP-1 están marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes.

Referencias

- [1] Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. 1902 sept. 12;28(5):325-53. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000920>
- [2] Zuns E, La Barre J. Contributions a l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. *Arch Intern Physiol*. 1929;31:20-44. <https://doi.org/10.1080/13813455.1929.11864670>
- [3] Perley J, Kipnis DM. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects. *J. Clin Invest*. 1967 dic.;46(12):1954-62. <https://doi.org/10.1172/JCI105685>
- [4] Bell GI, Santerre DF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*. 1983;302:716-8. <https://doi.org/10.1038/302716a0>
- [5] Drucker DJ, Habener JF, Juul-Holst J. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J. Clin Invest*. 2017;127(12):4217-27. <https://doi.org/10.1172/JCI97233>
- [6] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino M, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
- [7] Cantor-Cruz F, Gómez-Gómez O, Mendivelso-Duarte F, Ruiz PC, Rincón-Sierra O, Yama-Mosquera E, et al. GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2022;9(2). <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.601>
- [8] Zhuo C, Lin C, Zhou C, Gao X, Shao H, Fang T, et al. Comparative Cardio-Renal Outcomes of Type 2 Diabetes Patients Administered Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.759262>
- [9] Hurtado-Amézquita YC, Acosta-Ospina MF, Valenzuela A, Omeara M, Lizcano F. Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2 entre 2002 y 2018. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2022;9(2). <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.682>