

Metanálisis del efecto incretina sobre el metabolismo
de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT)
intestinales en diabetes tipo 2"



FUNDACION H. A. BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

Autor

Nogueira Juan Patricio

2015-2017

Contenido

Resumen	3
Introducción:	5
Materiales y Métodos:	6
Resultados:	7
Efecto de GLP-1 sobre el metabolismo de LRT intestinal:	7
Efecto de IDPP-IV sobre el metabolismo de LRT intestinal:	8
Discusión.....	10
Conclusión:	12
Bibliografía :.....	12

Resumen: La mortalidad cardiovascular elevada de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocio al aumento de lipemia postprandial y a la disminucion de las incretinas. Trabajos aislados han mostrado que los análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-VI (I-DPP-IV) disminuyen los TG postprandiales en DM2.

Objetivos: realizar un meta-análisis sobre el efecto incretina en el metabolismo de las LRT de origen intestinal en DM2.

Materiales y Métodos: Se evaluó ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que impliquen a análogos de GLP-1 e I-DPP-IV en pacientes con DM2 de mas de 1 semana de tratamiento. La búsqueda de artículos se realizo en las siguientes bases MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH o Science Citation Index, COCHRANE, clinicaltrials.gov, BIOSIS con los siguientes motores de búsqueda Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, Semaglutide, Lixisenatide, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Alogliptina, Linagliptina, Gemigliptina, apoB-48, Chylomicron, Type 2 Diabetes, Lipoprotein Rich Triglicérides (TRL). Solo se incluyó ECA en condiciones postprandiales comparadas con grupo placebo o grupo control activo, el criterio de evaluación principal fueron los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y apoB48 del area bajo la curva. Se utilizó software Comprehensive Meta Analysis-version 3.

Resultados: De los 720 artículos encontrados, se descartó 712 artículos por los siguientes motivos, ensayos no randomizados (620), no se encontró parámetros lipídicos (80), no se conocía la dosis (12). Se incluyó en los análisis estadísticos 4 ECA con análogos de GLP-1 y 4 con I-DPP-IV. Los análogos de GLP-1 y los I-DPP-IV, mostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TG y de los niveles de apoB48, en comparación con el

tratamiento standard. La heterogeneidad fue $< 50\%$ I² y se utilizó un modelo aleatorio como método de análisis estadístico.

Conclusiones: el efecto incretina de análogos de GLP-1 e I-DPP-IV han mostrado reducir las LRT de origen intestinal en DM2, mecanismo por el cual podrían disminuir la mortalidad cardiovascular.

Introducción:

La arterosclerosis y sus complicaciones coronarias, cerebrales y vasculares periféricas representan la primera causa de morbimortalidad en estados de resistencia insulínica como la obesidad y la diabetes de tipo 2¹. Los trastornos lipídicos tienen un rol preponderante en la enfermedad cardiovascular. La dislipemia metabólica se caracteriza por el incremento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen intestinal y hepática, aumento del número de partículas de LDL pequeñas y densas y disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajas (HDL-C)². Las LRT-intestinales participan activamente en la dislipemia metabólica a través de una hiperproducción de apoproteína (apo) B-48 y a defectos en su catabolismo ya conocidos³.

La producción de apoB-48 pueden ser moduladas por una serie de hormonas, provenientes del mismo intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, como lo son las llamadas incretinas⁴. Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1). Ambos son secretados en respuesta al consumo oral de alimentos ricos en grasas e hidratos de carbono, se unen a sus receptores específicos antes de ser metabolizados por la enzima dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV)⁴. Si bien, la acción principal de estas hormonas es la de estimular la secreción de insulina y disminuir los niveles de glucosa sanguíneos, trabajos en sujetos sanos han mostrado que pueden disminuir la producción de apoB-48 de forma directa⁵.

Los valores de GLP-1 se encuentran francamente disminuidos en la diabetes tipo 2, principalmente en el estado postprandial⁶. El efecto "incretina" se puede lograr gracias a la administración de inhibidores de DPP-IV (I-DPP-IV) o por intermedio de análogos de GLP-1. Estudios en pacientes con DM2 tratados con I-DPP-IV han disminuido la lipemia postprandial, en parte por disminución de la

producción de apoB-48 y en parte por mayor clearance del quilomicron^{7,8}. Los análogos de GLP-1 han mostrado reducir la secreción de quilomicrón secundario a la disminución de la concentración plasmática de apoB-48, de apoC-III y menor concentración de ácidos grasos libres plasmáticos⁹. Para comprobar la consistencia de los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre el efecto incretina realizamos un meta-análisis sobre el impacto en el metabolismo de LRT-Intestinales en el paciente diabético tipo 2.

Materiales y Métodos:

Se evaluó ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que impliquen a análogos de GLP-1 e I-DPP-IV en pacientes con DM2 de más de 1 semana de tratamiento. La búsqueda de artículos se realizó en las siguientes bases MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH o Science Citation Index, COCHRANE, clinicaltrials.gov, BIOSIS con los siguientes motores de búsqueda Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, Semaglutide, Lixisenatide, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Alogliptina, Linagliptina, Gemigliptina, apoB-48, Chylomicron, Type 2 Diabetes, Lipoprotein Rich Triglicéridos (TRL). Solo se incluyó ECA en condiciones postprandiales comparadas con grupo placebo o grupo control activo, el criterio de evaluación principal fueron los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y apoB48 del área bajo la curva. Se utilizó software Comprehensive Meta Analysis-version 3. Se utilizaron modelos fijos y aleatorios, se respetó la sensibilidad de los estudios utilizando el sistema GRADE.

Resultados:

Resultados: De los 720 artículos encontrados, se descartó 712 artículos por los siguientes motivos, ensayos no randomizados (620), no se encontró parámetros lipídicos (80), no se conocía la dosis de los análogos de GLP-1 (12). Se incluyó en los análisis estadísticos 4 ECA con análogos de GLP-1 y 4 con I-DPP-IV. Los análogos de GLP-1 y los I-DPP-IV, mostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TG y de los niveles de apoB48, en comparación con el tratamiento standard. La heterogeneidad fue $< 50\%$ I² y se utilizó un modelo aleatorio como método de análisis estadístico.

Efecto de GLP-1 sobre el metabolismo de LRT intestinal:

De los 421 artículos encontrados, se descartó 417 artículos por los siguientes motivos, ensayos no randomizados (311), no se encontró parámetros lipídicos (50), no se conocía la dosis de los análogos de GLP-1 (15), no tenían comparador (15) o el comparador eran inhibidores de SGLT2 que interfieren en el metabolismo postprandial (20), la duración de tratamiento era inferior a 1 semana (6). Se incluyó en los análisis estadísticos 4 ensayos clínicos aleatorizados en estado postprandial, un número total de 114 pacientes con DM2 tratados con análogos de GLP-1 (exenatide/liraglutide) vs 112 pacientes en tratamiento standard. Los análogos de GLP-1 mostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TG en comparación con el tratamiento standard ($3,19 \pm 0,7$ vs $5,40 \pm 0,83$ mmol/l, $p < 0.05$), en relación los niveles de apoB-48 disminuyeron bajo el efecto de GLP-1 vs tratamiento standard ($6,33 \pm 3,67$ vs $9,36 \pm 3,80$ mg/l, $p < 0.05$) Figura 1 y 2. La heterogeneidad que presentaron los ensayos clínicos fue $< 50\%$ I², la prueba de heterogeneidad no fue estadísticamente significativa ($p=0.08$), lo que garantizaba la comparabilidad entre los estudios. Debido al pequeño número

de artículos se prefirió el modelo aleatorio, como método de análisis estadístico.

apoB-48

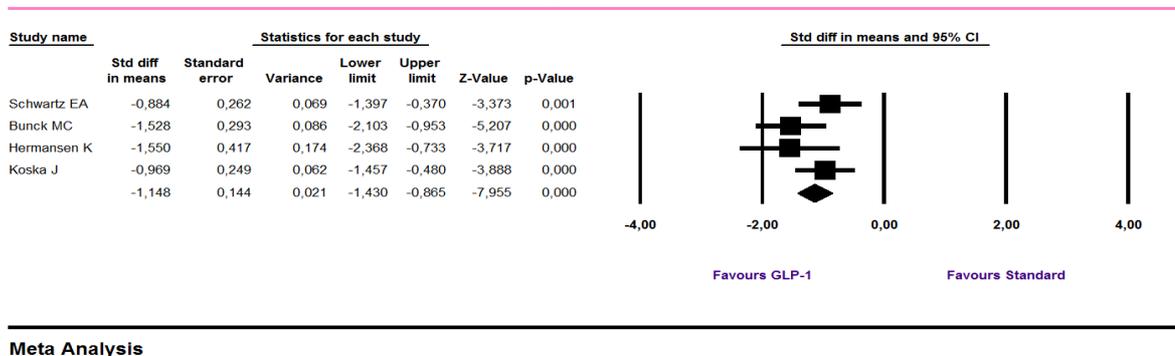


Figura 1

TG

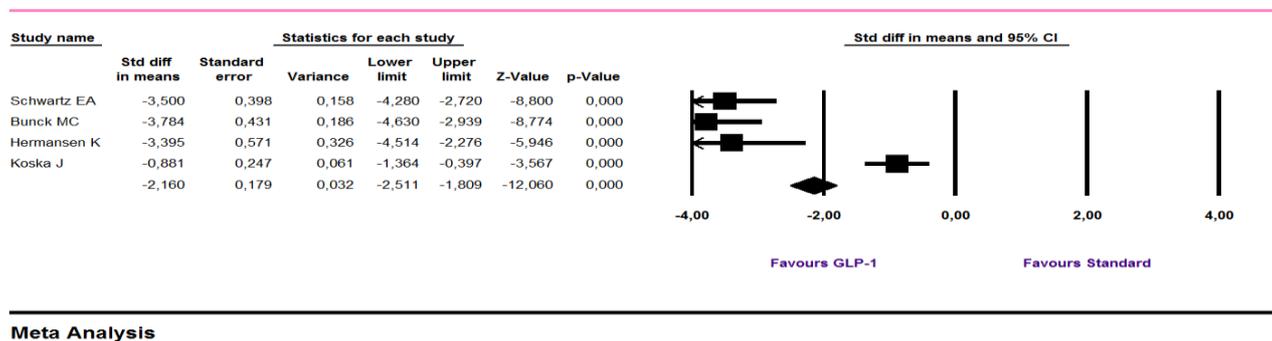


Figura 2

Efecto de IDPP-IV sobre el metabolismo de LRT intestinal:

De los 299 artículos encontrados, se descartó 295 artículos por los siguientes motivos, ensayos no randomizados (211), no se encontró parámetros lipídicos (50), no se conocía la dosis de los IDPP-IV (15), no tenían comparador (15), la duración de tratamiento era inferior a 1 semana (4). Se incluyó en los análisis estadísticos 4 ensayos clínicos aleatorizados en estado postprandial, un número total de 122 pacientes con DM2 tratados con IDPP-IV (vildagliptina,

sitagliptina, alogliptina, gemigliptina) vs 118 pacientes en tratamiento standard. Los IDPP-IV mostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TG en comparación con el tratamiento standard ($2,20 \pm 0,4$ vs $3,60 \pm 0,70$ mmol/l, $p < 0.05$), en relación los niveles de apoB48 disminuyeron bajo el efecto de GLP-1 vs tratamiento standard ($7,20 \pm 2,14$ vs $8,76 \pm 2,90$ mg/l, $p < 0.05$) Figura 3 y 4. La heterogeneidad que presentaron los ensayos clínicos fue $< 50\%$ I², la prueba de heterogeneidad no fue estadísticamente significativa ($p=1.04$), lo que garantizaba la comparabilidad entre los estudios. Debido al pequeño número de artículos se prefirió el modelo aleatorio, como método de análisis estadístico.

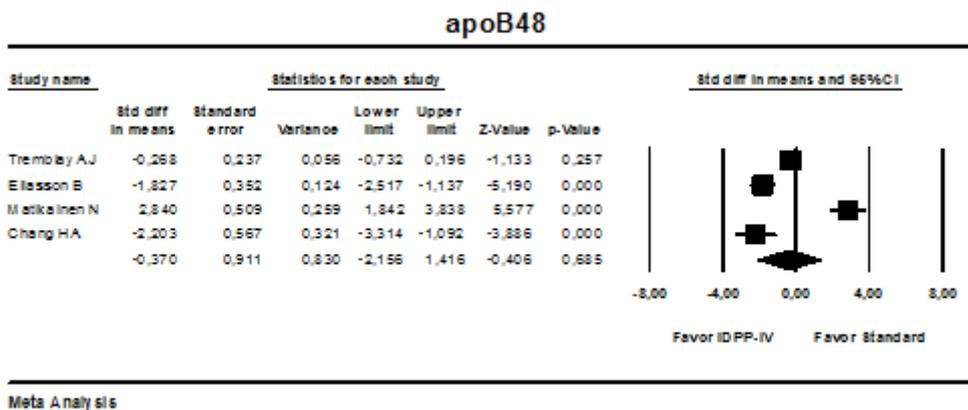


Figura 3

TG

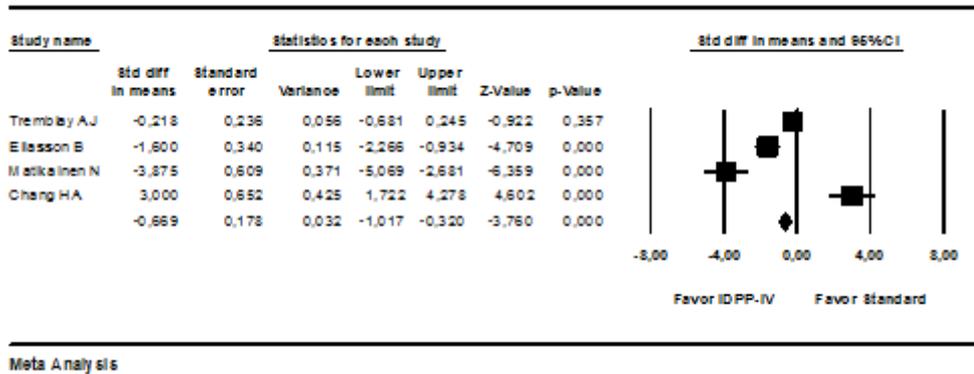


Figura 4

Discusión

Los análogos de GLP-1 han mostrado reducir los niveles de TG y de apoB-48 de forma significativa, reconociendo a la apoB-48 como un marcador de riesgo de ateromatosis coronaria¹⁰. Un reciente estudio epidemiológico, el estudio LEADER con liraglutide en pacientes diabéticos tipo 2 con elevado riesgo cardiovascular seguidos a 5 años han mostrado una reducción de mortalidad cardiovascular de 22%¹¹, si bien este trabajo se realizó en condiciones de ayunas, es el primer estudio con análogos de GLP-1 que muestra un efecto positivo desde el punto de vista cardiovascular. El estudio cardiovascular de Copenhague ha sido el primer trabajo epidemiológico que mostro la asociación de los TG postprandiales y la enfermedad cardiovascular¹². Es conocido que el efecto de análogos de GLP-1 es directo sobre el enterocito independientemente de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina¹³. Uno de los posibles mecanismos de disminución de los niveles de apoB-48 se deba a la disminución de producción de quilomicrón por disminución de los niveles de ácidos grasos libres a nivel sanguíneo¹⁴. La reducción de los niveles de glucosa sanguínea en DM2 bajo el efecto de liraglutide se asoció a

disminución de glucosa postprandial independientemente del vaciamiento gástrico^{15,16}. Los análogos de GLP-1 pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de apoC-III activando de esa forma la lipoproteína lipasa, enzima clave en el catabolismo de las LRT de origen intestinal⁹. La disminución de TG postprandiales bajo la acción de análogos de GLP-1 coincide con la reducción de TG en ayunas encontrados en un reciente meta-análisis¹⁷.

El efecto de los inhibidores de DPP-IV sobre la reducción de TG y apoB-48, puede ser explicados como vimos precedentemente por efecto de GLP-1, recordemos que los niveles de GLP-1 logrados con la inhibición de DPP-IV son valores fisiológicos diferentes a los valores suprafisiológicos de análogos de GLP-1^{18,9,19,20}. Ha sido demostrado en estudios epidemiológicos recientes que los inhibidores de DPP-IV tienen un efecto neutro desde el punto de vista cardiovascular^{21,22}. La reducción de TG en nuestro trabajo concuerda con la disminución de TG en ayunas encontrado en un reciente meta-análisis sobre el efecto de I-DPP-IV en el perfil lipídico básico de DM2²³.

Conclusión:

Nuestro trabajo de meta-análisis confirma el efecto benéfico de los análogos de GLP-1 sobre los TG postprandiales, reduciendo la apo-B48 como marcador de ateromatosis coronaria en paciente con DM2. Los I-DPP-IV han mostrado resultados similares con disminución de la lipemia postprandial. Los resultados de este meta-análisis podrían explicar el efecto positivo que ejercen los análogos de GLP-1 e I-DPP-IV sobre la mortalidad cardiovascular en DM2.

Bibliografía:

1. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733-749. doi:10.1007/s00125-003-1111-y.
2. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2013;60(4):179-189. doi:10.1016/j.endonu.2012.06.009.
3. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen M-R. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2014;431:131-142. doi:10.1016/j.cca.2014.01.015.
4. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24(1):15-30. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.009.
5. Xiao C, Bandsma RHJ, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1513-1519. doi:10.1161/ATVBAHA.112.246207.
6. Ahrén B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):195-201. doi:10.1016/j.diabet.2013.03.001.
7. Tremblay AJ, Lamarche B, Kelly I, et al. Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1223-1229. doi:10.1111/dom.12359.
8. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2049-2057. doi:10.1007/s00125-006-0340-2.
9. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in

individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):217-222. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.028.

10. Bandsma RHJ, Lewis GF. Newly appreciated therapeutic effect of GLP-1 receptor agonists: reduction in postprandial lipemia. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):40-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.033.
11. Buse JB, the LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1798-1799. doi:10.1056/NEJMc1611289.
12. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308. doi:10.1001/jama.298.3.299.
13. Xiao C, Bandsma RHJ, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1513-1519. doi:10.1161/ATVBAHA.112.246207.
14. Meier JJ, Gethmann A, Götz O, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*. 2006;49(3):452-458. doi:10.1007/s00125-005-0126-y.
15. Hermansen K, Bækdal TA, Düring M, et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1040-1048. doi:10.1111/dom.12133.
16. Koska J, Sands M, Burciu C, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*. 2015;64(7):2624-2635. doi:10.2337/db14-0976.
17. Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37(1):225-241.e8. doi:10.1016/j.clinthera.2014.11.008.
18. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55(4):915-925. doi:10.1007/s00125-011-2447-3.
19. Tremblay AJ, Lamarche B, Kelly I, et al. Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1223-1229. doi:10.1111/dom.12359.

20. Ahn CH, Kim EK, Min SH, Oh TJ, Cho YM. Effects of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on lipid metabolism and endotoxemia after a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):457-462. doi:10.1111/dom.12831.
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
22. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. February 2017:1-14. doi:10.1080/17512433.2017.1287562.
23. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2012;29(1):14-25. doi:10.1007/s12325-011-0088-z.