

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

Andrea Cartazzo¹, Juan Patricio Nogueira²

¹Estudiante de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H. A. Barceló; ²Médico endocrinólogo y lipidólogo, investigador Aadjunto del CONICET, director de la diplomatura universitaria de lipidología clínica, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H. A. Barceló, Buenos Aires, Argentina.

Introducción y objetivos: Trabajos aislados han mostrado que los análogos de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1* [péptido similar al glucagón de tipo 1]) e inhibidores de DPP-IV (*dipeptidyl peptidase 4* [dipeptidil peptidasa-IV]) (I-DPP-IV) disminuyen las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) posprandiales en diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El objetivo de este trabajo es llevar a cabo un metaanálisis sobre el efecto incretina en el metabolismo de las LRT de origen intestinal en DM2.

Métodos: Se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que impliquen a análogos de GLP-1 e I-DPP-IV en pacientes con DM2 de más de una 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: liraglutida, exenatida, albiglutida, semaglutida, lixisenatida, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, gemigliptina, apolipoproteína B-48 (apoB-48), *Remanentes de Quilomicrones*, Diabetes Mellitus tipo 2, *Triglyceride-Rich Lipoproteins* (TRL). Se utilizó el software Comprehensive Meta-Analysis-version 3.

Resultados: De los 720 artículos hallados, se descartaron 712 por los siguientes motivos: ensayos no randomizados (620), no se encontraron 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 triglicéridos y de los niveles de apoB-48, en comparación con el tratamiento estándar. La heterogeneidad fue <50% I² y se utilizó un modelo aleatorio como método de análisis estadístico.

Conclusión: El efecto incretina de análogos de GLP-1 e I-DPP-IV han mostrado reducir las LRT de origen intestinal en DM2, la cual podría disminuir la mortalidad cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: Remanentes de Quilomicrones, análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, Diabetes Mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis 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 mellitus de tipo 2 (DM2)¹. 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 hepático, aumento del número de partículas de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) pequeñas y densas, y disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C)². Las LRT intestinales participan activamente en la dislipemia metabólica a través de una hiperproducción de apolipoproteína B-48 (apoB-48) y a defectos en su catabolismo ya conocidos³.

La producción de apoB-48 puede ser modulada por una serie de hormonas, provenientes del mismo intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, como lo son las denominadas incretinas⁴. Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (*gastric inhibitory polypeptide*, GIP) y el péptido similar al glucagón de tipo 1 (*glucagon-like peptide-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

Recibido en abril de 2017 - Aceptado en mayo de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: nogueirajuanpatricio@gmail.com

enzima dipeptidil peptidasa-IV (*dipeptidyl peptidase 4*, 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 DM2, principalmente en el estado posprandial⁶. 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 posprandial, en parte por disminución de la producción de apoB-48 y en parte por mayor *clearance* (depuración) del quilomicrón^{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 apolipoproteína C-III (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 efectuamos un meta-análisis sobre el impacto en el metabolismo de LRT intestinales en el paciente con DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que impliquen a análogos de GLP-1 e I-DPP-IV en pacientes con DM2 de más de una 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: liraglutida, exenatida, albiglutida, semaglutida, lixisenatida, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, gemigliptina, apolipoproteína B-48 (apoB-48), Chylomicron, Type 2 Diabetes, Triglyceride-Rich Lipoproteins (TRL). Solo se incluyó ECA en condiciones posprandiales comparadas con grupo placebo o grupo control activo; el criterio de evaluación principal fueron los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y apoB-48 del área bajo la curva (area under the curve, AUC). Se utilizó el software Comprehensive Meta-Analysis-version 3. Se emplearon modelos fijos y aleatorios, y se respetó la sensibilidad de los estudios utilizando el sistema grade.

RESULTADOS

De los 720 artículos hallados, se descartaron 712 por los siguientes motivos: ensayos no randomizados (620), no se encontraron parámetros lipídicos (80), no se conocía la dosis de los análogos de GLP-1 (12). Se incluyeron 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 apoB-48, en comparación con el tratamiento estándar. 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 intestinales

De los 421 artículos encontrados, se descartaron 417 por los siguientes motivos: ensayos no randomizados (311), no se encontraron 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 SGLT-2 (sodium-glucose linked transporter) que interfieren en el metabolismo posprandial (20), la duración del tratamiento era inferior a una semana (6). Se incluyó en los análisis estadísticos a 4 ensayos clínicos aleatorizados en estado posprandial, con un número total de 114 pacientes con DM2 tratados con análogos de GLP-1 (exenatida/liraglutida) versus 112 pacientes en tratamiento estándar. Los análogos de GLP-1 mostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TG en comparación con el tratamiento estándar (3.19 ± 0.7 versus 5.40 ± 0.83 mmol/l; $p < 0.05$), en relación con los niveles de apoB-48 disminuyeron bajo el efecto de GLP-1 versus tratamiento estándar (6.33 ± 3.67 versus 9.36 ± 3.80 mg/l; $p < 0.05$) (Figuras 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.

Figura 1. Diferencia de la media de las concentraciones de apoB-48 en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con GLP-1 vs terapia estándar

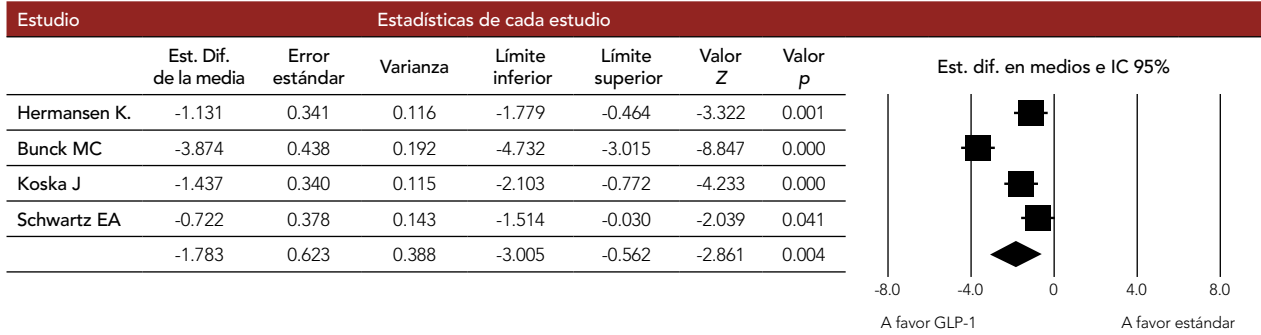
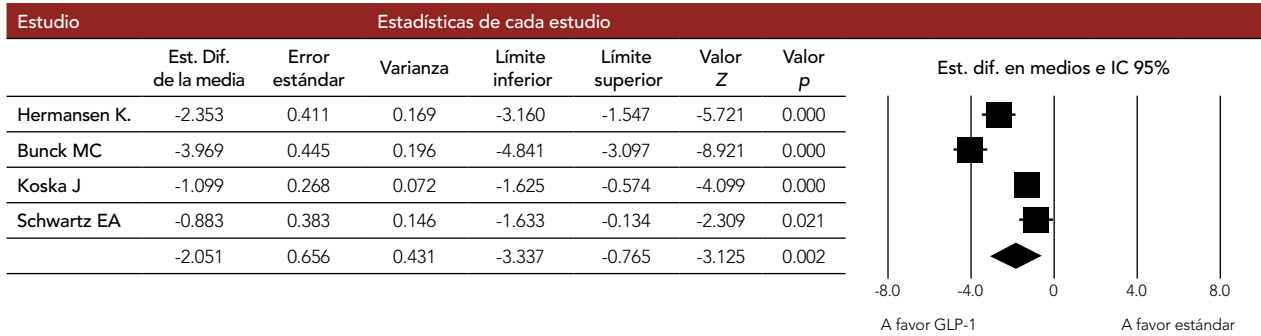


Figura 2. Diferencia de la media de las concentraciones de TG en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con GLP-1 vs terapia estándar



Efecto de IDPP-IV sobre el metabolismo de LRT intestinales

De los 299 artículos encontrados, se descartaron 295 por los siguientes motivos: ensayos no randomizados (211), no se encontraron parámetros lipídicos (50), no se conocía la dosis de los IDPP-IV (15), no tenían comparador (15), la duración del tratamiento era inferior a una semana (4). Se incluyó en los análisis estadísticos a 4 ensayos clínicos aleatorizados en estado posprandial, con un número total de 122 pacientes con DM2 tratados con IDPP-IV (vildagliptina, sitagliptina, alogliptina, gemigliptina) versus 118 pacientes en

tratamiento estándar. Los IDPP-IV mostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de TG en comparación con el tratamiento estándar (2.20 ± 0.4 versus 3.60 ± 0.70 mmol/l; $p < 0.05$), en relación con los niveles de apoB-48 disminuyeron bajo el efecto de GLP-1 versus tratamiento estándar (7.20 ± 2.14 versus 8.76 ± 2.90 mg/l; $p < 0.05$) (Figuras 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. Diferencia de la media de las concentraciones de apoB-48 en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con IDPP-IV vs terapia estándar

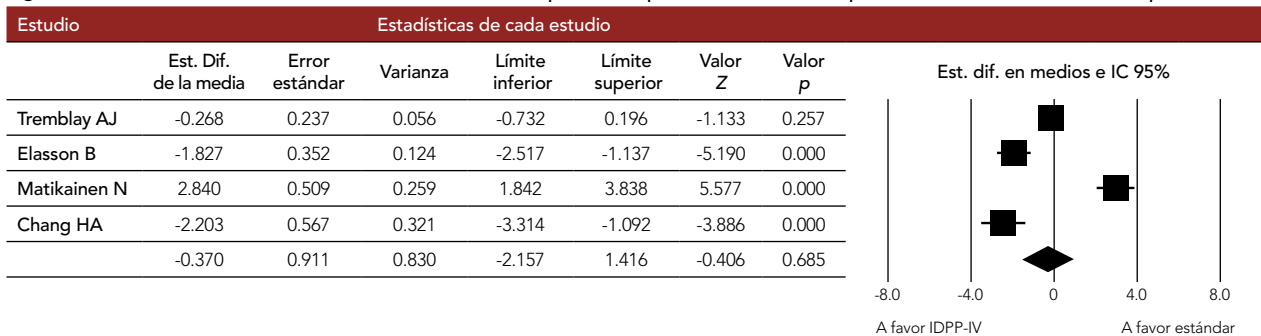
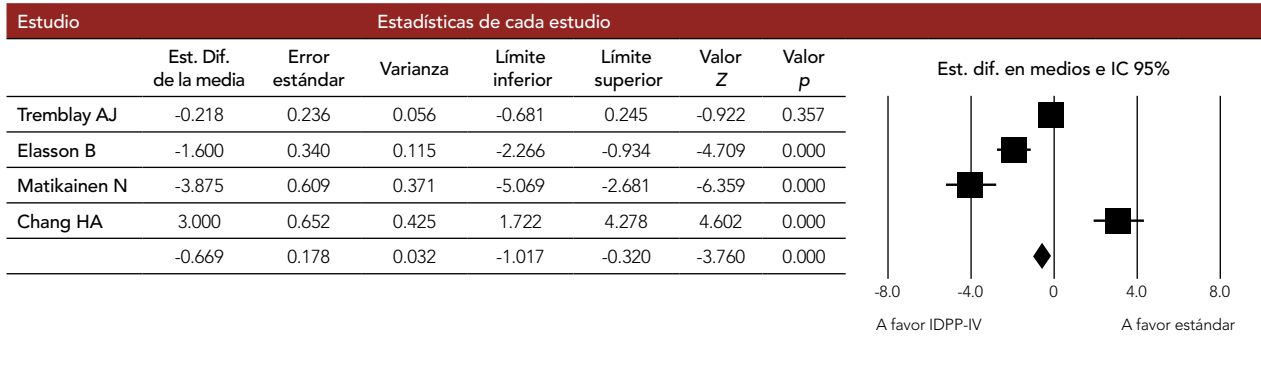


Figura 4. Diferencia de la media de las concentraciones de TG en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con IDPP-IV vs terapia estándar



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 aterosclerosis coronaria¹⁰. Un reciente estudio epidemiológico, el estudio LEADER con liraglutida en pacientes con DM2 con elevado riesgo cardiovascular seguidos a 5 años, ha mostrado una reducción de la 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 (*Copenhagen City Heart Study*) ha sido el primer trabajo epidemiológico que mostró la asociación de los TG posprandiales 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 insulina⁵. Uno de los posibles mecanismos de disminución de los niveles de apoB-48 se debe a la disminución de producción de quilomicrón por disminución de los niveles de ácidos grasos libres a nivel sanguíneo¹³. La reducción de los niveles de glucosa sanguínea en DM2 bajo el efecto de liraglutida se asoció a disminución de glucosa posprandial independientemente del vaciamiento gástrico^{14,15}. 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 posprandiales bajo la acción de análogos de GLP-1 coincide con la reducción de TG en ayunas encontrada en un reciente meta-análisis¹⁶.

El efecto de los I-DPP-IV sobre la reducción de TG y apoB-48 puede ser explicado como observamos 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 supra fisiológicos de análogos de GLP-1^{17,9,18,19}. Ha sido demostrado en estudios epidemiológicos recientes que los I-DPP-IV tienen un efecto neutro desde el punto de vista cardiovascular^{20,21}. 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 DM2²¹.

CONCLUSIÓN

Nuestro trabajo de meta-análisis confirma el efecto benéfico de los análogos de GLP-1 sobre los TG posprandiales, reduciendo la apoB-48 como marcador de aterosclerosis coronaria en pacientes con DM2. Los I-DPP-IV han mostrado resultados similares con disminución de la lipemia posprandial. 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

- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003 Jun; 46 (6): 733-49.
- Nogueira JP, Brites FD. [Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states] [Artículo en español]. *Endocrinol Nutr*. 2013 Apr; 60 (4): 179-89.
- Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*. 2014 Apr 20; 431: 131-42.
- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016 Jul 12; 24 (1): 15-30.

5. Xiao C, Bandsma RH, 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 Jun; 32 (6): 1513-9.
6. Ahrén B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab.* 2013 May; 39 (3): 195-201.
7. Tremblay AJ, Lamarche B, Kelly I, Charest A, Lépine MC, Droit A, *et al.* Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Dec; 16 (12): 1223-9.
8. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, *et al.* Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006 Sep; 49 (9): 2049-57.
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 Sep; 212 (1): 217-22.
10. Bandsma RH, Lewis GF. Newly appreciated therapeutic effect of GLP-1 receptor agonists: reduction in postprandial lipemia. *Atherosclerosis.* 2010 Sep; 212 (1): 40-1.
11. Buse JB; the LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3; 375 (18): 1798-9.
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 Jul 18; 298 (3): 299-308.
134. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, *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 Mar; 49 (3): 452-8.
14. Hermansen K, Bækdal TA, Düring M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jørgensen H, *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 Nov; 15 (11): 1040-8.
15. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Ravavikar K, Liu J, *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 Jul; 64 (7): 2624-35.
16. 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): 225-41.
18. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, *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 Apr; 55 (4): 915-25.
18. 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 Mar; 19 (3): 457-62.
19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16; 373 (3): 232-42.
20. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Apr; 10 (4): 429-42.
21. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2012 Jan; 29 (1): 14-25.