

¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes?

Categoría: Noticias

Publicado: Martes, 21 Enero 2020 15:12

Escrito por: Valeria Caacupe

Visitas: 5174

Efficacy and Safety of the Glucagon Receptor Antagonist RVT-1502 in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Monotherapy: A 12-Week Dose-Ranging Study. Pettus et al. Diabetes Care, enero 2020, pag 161-168

Este artículo está protegido por derechos de autor

Diabetes Care.

Eficacia y seguridad del antagonista del receptor de glucagón RVT-1502 en diabetes tipo 2 no controlada en monoterapia con metformina: un estudio de dosis de 12 semanas

En el último volumen de la revista Diabetes Care se publicó un estudio en fase 2, donde se evaluó la eficacia y seguridad de RVT-1502, un antagonista del receptor de Glucagón.

El glucagón estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis a través del receptor de glucagón, contrarrestando así a la insulina en la regulación de la homeostasis de la glucosa. En personas con diabetes, el sistema de retroalimentación normal se desequilibra y la secreción de glucagón se desregula, permaneciendo elevada tanto en los estados de ayuno como posprandiales, aumentando la producción de glucosa hepática y exacerbando el estado hiperglucémico existente.

En modelos animales, la inhibición del glucagón reduce la glucosa en plasma, aumenta los niveles de GLP1 y reduce los triglicéridos en plasma. Los ratones con receptores de glucagón inactivados no desarrollan hiperglucemia ni alteraciones metabólicas de la diabetes, incluso en presencia de insulinopenia grave. Los agentes inhibidores del glucagón, probados en varios modelos animales, incluyen anticuerpos que interfieren con la señalización del receptor de glucagón, oligonucleótidos que disminuyen la expresión del receptor de glucagón, y péptidos y pequeñas moléculas antagonistas de receptores de glucagón (GRA). Estos agentes redujeron la glucosa en sangre y mejoraron la tolerancia a la glucosa en estudios preclínicos. En sujetos con diabetes tipo 2, los GRA disminuyen la glucosa plasmática en ayunas y la HbA1c. Sin embargo, el tratamiento con GRA se ha asociado con efectos adversos dependientes de la dosis, incluidos aumentos en el colesterol LDL, peso corporal, presión arterial, hipoglucemia, fracción de grasa hepática y niveles de transaminasas, que han impedido el desarrollo clínico.

¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes?

Categoría: Noticias

Publicado: Martes, 21 Enero 2020 15:12

Escrito por: Valeria Caacupe

Visitas: 5174

RVT-1502 es una nueva pequeña molécula GRA, biodisponible por vía oral, que se está desarrollando para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes. In vitro, RVT-1502 se une al receptor de glucagón con alta afinidad y selectividad y suprime la producción de cAMP y glucosa estimulada por glucagón. La actividad farmacológica de RVT-1502 parece estar mediada principalmente por la señalización del receptor de glucagón, con evidencia mínima de efectos farmacológicos fuera del objetivo. La unión e inhibición del receptor GLP1 y del receptor del polipéptido inhibidor gástrico parecen ser mínimos, con una selectividad de 3.800 veces para el receptor de glucagón. Del mismo modo, RVT-1502 tiene una selectividad de 100 veces para el receptor de glucagón frente a un amplio panel de receptores, canales iónicos y transportadores.

In vivo, RVT-1502 redujo la hiperglucemia aguda estimulada por glucagón y la hiperglucemia crónica en modelos de ratones diabéticos, efectos que parecen estar mediados principalmente por la inhibición de la señalización del receptor de glucagón. En los estudios de fase 1, RVT-1502 demostró seguridad, tolerabilidad y farmacocinética favorables en voluntarios sanos y sujetos con diabetes tipo 2 en quienes se observaron reducciones de la glucosa de ayunas dependientes de la dosis de hasta 57 mg/dL después de 14 días sin cambios clínicamente significativos en las enzimas hepáticas o lípidos, y ningún sujeto experimentó un evento hipoglucémico.

En este estudio de fase 2 de 12 semanas de extensión se probaron 5, 10 o 15 mg una vez al día versus placebo, en pacientes con diabetes tipo 2 con una dosis estable de metformina.

Durante 12 semanas, RVT-1502 redujo significativamente la HbA1c (en relación con el placebo) un 0,74%, 0,76% y 1,05% en los grupos de 5, 10 y 15 mg (P <0,001), respectivamente, y la glucemia en ayunas disminuyó en 38, 40 y 47 mg / dL (P <0.001). Las proporciones de pacientes que alcanzaron HbA1c <7.0% fueron 19.5% (con placebo), 39.5%, 39.5% y 45.0% con 5, 10 y 15mg (P <0.02 vs. placebo).

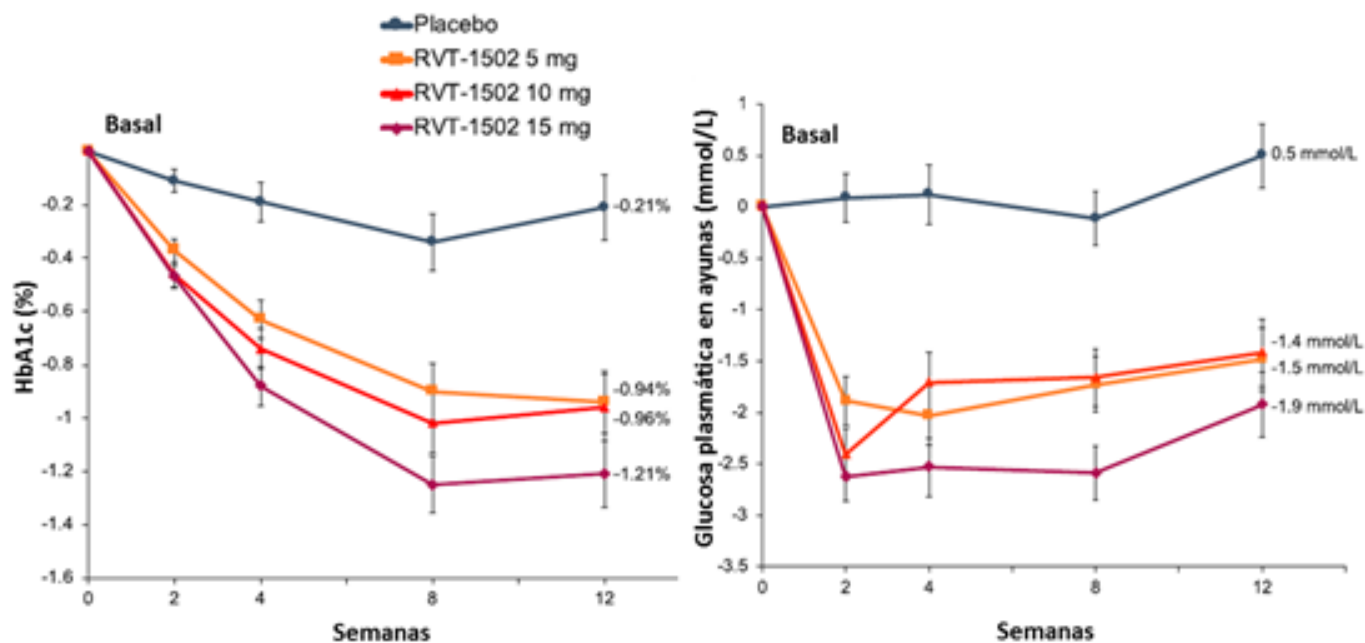
¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes?

Categoría: Noticias

Publicado: Martes, 21 Enero 2020 15:12

Escrito por: Valeria Caacupe

Visitas: 5174



La frecuencia de hipoglucemia fue baja y ningún episodio fue grave. Se observaron aumentos leves en los niveles medios de transaminasas que permanecieron por debajo del límite superior de la normalidad, pero fueron reversibles y no parecían estar relacionados con la dosis, sin otros cambios en los parámetros hepáticos. Los cambios de peso y lípidos fueron similares entre RVT-1502 y placebo. Los aumentos leves asociados a la presión arterial de RVT-1502 no estuvieron relacionados con la dosis ni fueron consistentes en el tiempo.

En conclusión, el antagonismo del receptor de glucagón con RVT-1502 reduce significativamente los niveles de HbA1c y glucemia plasmática en ayunas, con una baja incidencia de hipoglucemia. Los cambios transitorios en las enzimas hepáticas, los aumentos leves en la presión arterial y la incidencia de hipoglucemia observada en este estudio justifican una mayor investigación. Los posibles puntos finales a considerar para futuros ensayos clínicos incluirían la medición de la grasa hepática, la monitorización de la TA durante 24 h y la monitorización continua de la glucosa. Los resultados del estudio actual apoyan el desarrollo clínico continuo de RVT-1502 en pacientes con diabetes tipo 2.

Copyright2020 ENDOWeb. Citar este artículo: ¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes? - 23 de enero 2020

¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes?

Categoría: Noticias

Publicado: Martes, 21 Enero 2020 15:12

Escrito por: Valeria Caacupe

Visitas: 5174
