

***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.

Â

Eficacia y seguridad del antagonista del receptor de glucagÃ³n RVT-1502 en diabetes tipo 2 no controlada en monoterapia con metformina: un estudio de dosis de 12 semanas

En el Ãºltimo volumen de la revista Diabetes Care se publicÃ³ un estudio en fase 2, donde se evaluÃ³ la eficacia y seguridad de RVT-1502, un antagonista del receptor de GlucagÃ³n.

El glucagÃ³n estimula la gluconeogÃ©nesis y la glucogenÃ³lisis a travÃ©s del receptor de glucagÃ³n, contrarrestando asÃ­ a la insulina en la regulaciÃ³n de la homeostasis de la glucosa. En personas con diabetes, el sistema de retroalimentaciÃ³n normal se desequilibra y la secreciÃ³n de glucagÃ³n se desregula, permaneciendo elevada tanto en los estados de ayuno como posprandiales, aumentando la producciÃ³n de glucosa hepÃ¡tica y exacerbando el estado hiperglucÃ©mico existente.

En modelos animales, la inhibiciÃ³n del glucagÃ³n reduce la glucosa en plasma, aumenta los niveles de GLP1 y reduce los triglicÃ©ridos en plasma. Los ratones con receptores de glucagÃ³n inactivados no desarrollan hiperglucemia ni alteraciones metabÃ³licas de la diabetes, incluso en presencia de insulinopenia grave. Los agentes inhibidores del glucagÃ³n, probados en varios modelos animales, incluyen anticuerpos que interfieren con la seÃ±alizaciÃ³n del receptor de glucagÃ³n, oligonucleÃ³tidos que disminuyen la expresiÃ³n del receptor de glucagÃ³n, y pÃ©ptidos y pequeÃ±as molÃ©culas antagonistas de receptores de glucagÃ³n (GRA). Estos agentes redujeron la glucosa en sangre y mejoraron la tolerancia a la glucosa en estudios preclÃ­nicos. En sujetos con diabetes tipo 2, los GRA disminuyen la glucosa plasmÃ¡tica 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, presiÃ³n arterial, hipoglucemia, fracciÃ³n de grasa hepÃ¡tica y niveles de transaminasas, que han impedido el desarrollo clÃ­nico.

## ¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes?

Categoría: Noticias

Publicado: Martes, 21 Enero 2020 15:12

Escrito por: Valeria Caacupe

Visitas: 4725

---

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 riñones, 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).

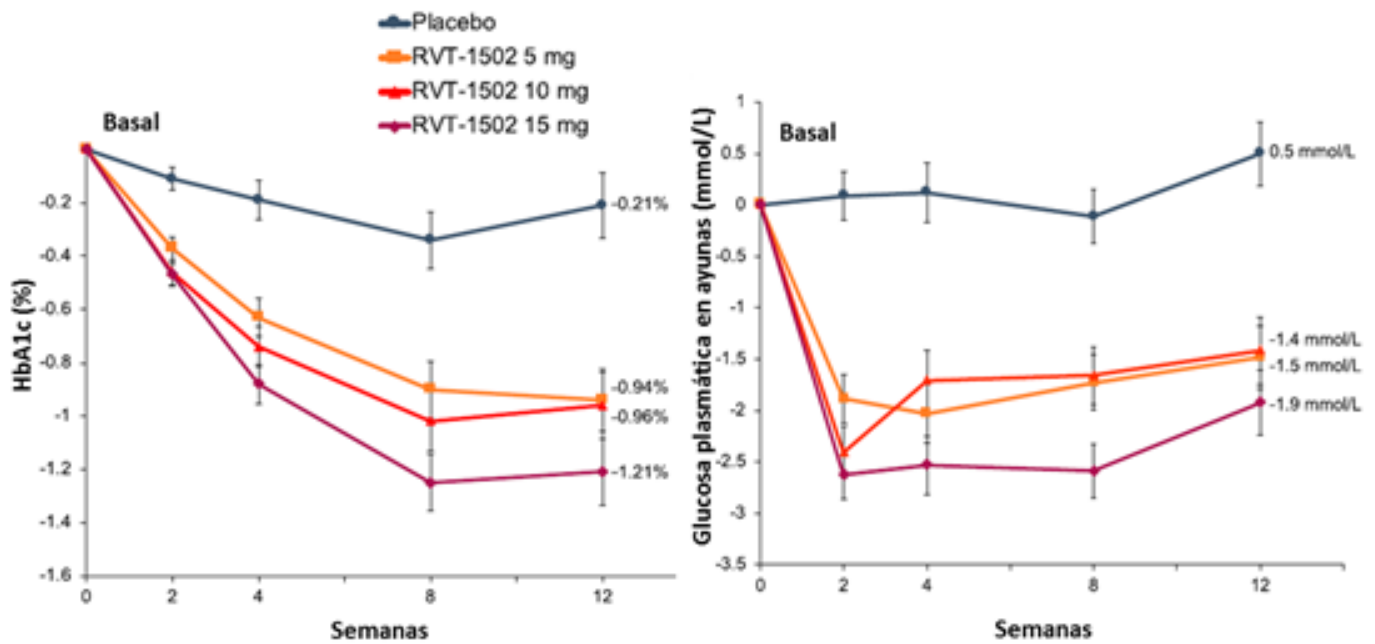
## ¿Hay un nuevo tratamiento para la diabetes?

Categoría: Noticias

Publicado: Martes, 21 Enero 2020 15:12

Escrito por: Valeria Caacupe

Visitas: 4725



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: 4725

---

Â

Â

Â