

Toma de posición sobre los agonistas del receptor de GLP-1

• Positioning on GLP-1 receptor agonists.

Sergio Giménez, Daniel Piskorz, Diego Martínez Demaría, Silvia Nanfara, Alberto Lorenzatti, Gerardo Zapata, Luis Aguinaga Arrascue, Eduardo Perna.

En representación de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de abril de 2021

Aceptado el 10 de abril de 2021

www.revistafac.org.ar

El Dr. Sergio Giménez se ha desempeñado como relator para el laboratorio Novo Nordisk Argentina; el Dr. Daniel Piskorz es miembro del Cuerpo de Asesores y se ha desempeñado como relator del laboratorio Novo Nordisk Argentina.

Palabras clave:

Agonistas del receptor de GLP-1.

Toma de posición.

Diabetes.

Riesgo cardiovascular.

Keywords:

GLP-1 receptor agonists.

Positioning on.

Diabetes.

Cardiovascular risk.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es causa principal de enfermedad prematura y muerte. El riesgo cardiovascular en personas diabéticas duplica o triplica al de los individuos que no la padecen. El diagnóstico precoz y un control glucémico adecuado han demostrado de manera concluyente una reducción de las complicaciones micro y macrovasculares. Las directrices internacionales sugieren un enfoque de tratamiento personalizado, para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad, y el uso de drogas con probado beneficio cardiovascular y bajo riesgo de hipoglucemia. A partir de las recomendaciones de Food and Drug Administration en 2008 todos los ensayos clínicos han incluido la valoración de la seguridad cardiovascular. La presente toma de posición de la Federación Argentina de Cardiología considera que los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (Ar-GLP1) liraglutida, semaglutida, y dulaglutida deben ser considerados como opción terapéutica en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular para prevenir eventos cardiovasculares, y liraglutide para reducir el riesgo de muerte. Los Ar-GLP1 lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide y dulaglutide tienen efectos neutros sobre el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y pueden ser considerados en forma segura para el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca. El tratamiento con los Ar-GLP1 liraglutide y semaglutide se asocia a menor riesgo de puntos finales renales, por lo que deben ser considerados para el tratamiento de diabetes mellitus si el FGc es $> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Positioning on GLP-1 receptor agonists

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a leading cause of premature disease and death. The cardiovascular risk in people with diabetes is double or triple that of individuals without it. Early diagnosis and adequate glycemic control have conclusively shown a reduction in micro and macrovascular complications. International guidelines suggest a personalized treatment approach to reduce the risk of complications related to the disease, and the use of drugs with proven cardiovascular benefit and low risk of hypoglycemia. Based on the recommendations of the Food and Drug Administration in 2008, all clinical trials have included the assessment of cardiovascular safety. This position statement of the Argentina Federation of Cardiology considers that the glucagon-like peptide 1 (Ar-GLP1) receptor agonist's liraglutide, semaglutide, and dulaglutide should be considered as a therapeutic option in patients with established cardiovascular disease or in patients with high or very high cardiovascular risk to prevent cardiovascular events, and liraglutide to reduce the risk of death. The Ar-GLP1 lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, and dulaglutide have neutral effects on the risk of hospitalizations for heart failure, and can be safely considered for the treatment of diabetes mellitus in patients with heart failure. Treatment with Ar-GLP1 liraglutide and semaglutide is associated with a lower risk of renal end points, so they should be considered for the treatment of diabetes mellitus if the GFR is $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es causa principal de enfermedad prematura y muerte. Informes de la Organización Mundial de la Salud ponen de manifiesto que el riesgo cardiovascular en personas diabéticas duplica o triplica al de los individuos que no la padecen.

La proporción de individuos adultos con DM ha aumentado considerablemente en los últimos años, 1 de cada 11 personas de entre 20 y 79 años la padece, y el 20% son mayores de 65 años, pasando de 108 millones en 1980 a 463 millones en 2019.

Se calcula que el 10% del gasto sanitario mundial se dedica a Diabetes¹.

En la República Argentina, según la 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, en 2018, la prevalencia de Diabetes Mellitus, alcanzó al 12,7% de la población.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de mortalidad entre las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A nivel mundial, las ECV afectan aproximadamente al 32,2% de todos los diabéticos tipo 2. La enfermedad de las arterias coronarias y el accidente cerebrovascular fueron los principales contribuyentes².

Un estudio realizado durante un período de seguimiento medio de 5,6 años, observó que a menor edad de diagnóstico de DM2, mayor el exceso de riesgo para la mayoría de los resultados cardiovasculares en relación con los controles³.

ARGUMENTOS

La carga de hiperglucemia se asocia con complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. El diagnóstico precoz y el control glucémico intensivo han demostrado de manera concluyente una reducción de las complicaciones microvasculares y probablemente en algunos casos, macrovasculares, durante un largo período de observación^{4,5}.

Por lo antes mencionado, y basado en la información disponible hasta entrada la primera década de éste siglo, la correcta atención de la DM fijaba sus pautas, prioritariamente en función de los objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA1c)⁶.

El estudio **ACCORD** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) mostró que la terapia intensiva hipoglucemiante por sí sola no se tradujo en una reducción clínica ni estadísticamente significativa de los resultados cardiovasculares adversos⁷. Análisis posteriores corroboraron estos resultados⁸.

En 2008, la **FDA** (*Food and Drug Administration*) emitió una guía con recomendaciones a la industria farmacéutica con epicentro en la seguridad cardiovascular (CV) de las futuras drogas antidiabéticas, exigiendo ensayos de resultados cardiovasculares en el tratamiento de la DM2⁹, excluyendo de ésta normativa a los medicamentos previamente aprobados.

Los ensayos con dichos resultados publicados a partir de entonces han proporcionado datos adicionales sobre pacientes con DM2 con ECV o con alto riesgo de ECV.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES.

La mayoría de las personas con DM2 tienen además de hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y sobrepeso u obesidad, todo lo cual confiere un riesgo sustancial de ECV.

Las nuevas directrices y estrategias, a un lado y otro del Atlántico, advierten acerca de las demostradas formas de intervención sobre la DM y exigen un enfoque de tratamiento personalizado para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad, sugiriendo a su vez el uso de nuevas drogas con probado beneficio CV, y de ser posible con bajo riesgo de hipoglucemia^{10,11}.

Existen varios modelos predictivos de riesgo de ECV, algunos incluso, desarrollados específicamente para pacientes con DM2, que podrían ayudar a implementar enfoques terapéuticos para prevenir ECV en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo.

Teniendo en cuenta la edad de los pacientes, el tipo de DM (tipo1 o tipo 2), el tiempo de evolución de la misma, presencia o ausencia de lesión de órgano blanco y la concurrencia de uno o más factores de riesgo para ECV, la *European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes*, en su Guía de Diabetes 2019, estratifica a los pacientes diabéticos en de moderado, alto y muy alto riesgo CV (Tabla 1)¹⁰.

TABLA 1.

Estratificación de riesgo.

Guías de Diabetes 2019 *European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes*.

Riesgo muy alto	Pacientes con DM y ECV establecida o daño de un órgano blanco (a) o 3 o más factores de riesgo mayores (b) o DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años)
Riesgo alto	Pacientes con DM de duración > 10 años sin daño de órgano blanco y con cualquier otro factor de riesgo adicional
Riesgo moderado	Pacientes jóvenes (edad <35 años en DM1 y <50 años en DM2) con una duración de la DM <10 años sin otros factores de riesgo

a) Proteinuria, disfunción renal definida como TFGc <30 ml/min/1,73m², hipertrofia del ventrículo izquierdo o retinopatía; b) Edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad.

PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA O LESIÓN DE ÓRGANO BLANCO.

La ECV aterosclerótica (ECVA), constituye la causa principal de morbi-mortalidad en personas con DM2. Entre los factores fisiopatológicos bien conocidos, la disfunción endotelial (causada por el estrés oxidativo y la inflamación ligada a la hiperglucemia) juega un rol fundamental. Como consecuencia, traerán aparejada enfermedad de las arterias coronarias, cerebrales o periféricas, y que en algunos casos podrán tener una progresión potencialmente rápida de la misma.

Comparados con los pacientes no diabéticos, los pacientes con DM2 tienen dos a tres veces mayor riesgo de sufrir un ECV, incluyendo un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de accidente cerebrovascular (ACV) al mismo tiempo que una mayor tasa de mortalidad CV. A la edad de 60 años, en pacientes con DM2, sumar 1 de estas afecciones (IAM o ACV) se asoció con 12 años de reducción en la expectativa de vida, y si se asociaban las 3, con 15 años menos¹².

Un inadecuado manejo de la DM2 se asocia con complicaciones potencialmente mortales, que incluyen enfermedad renal crónica (ERC), amputaciones, ceguera y ECV.

La ERC diabética se desarrolla hasta en un 40% de los pacientes diabéticos y su impacto en la ECV se ha reconocido cada vez más. Numerosos estudios han informado que la tasa de filtrado glomerular reducido y la albuminuria son factores de riesgo principales de ECV. Los pacientes con ERC tienen más probabilidades de morir de ECV que de progresión a ERC terminal. Además, los pacientes con DM y ERC tienen un riesgo desproporcionadamente mayor de ECV en comparación con los pacientes con DM que no tienen enfermedad renal¹³.

ESTUDIOS CON EVALUACIÓN DE RESULTADOS CARDIOVASCULARES (CVOTS).

A partir de las recomendaciones de la FDA (diciembre 2008) y posteriores sugerencias de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), todos los ensayos clínicos han incluido la valoración de los resultados cardiovasculares (CVOTs) en pacientes con o sin ECVA establecida (IAM / ACV previos o revascularización arterial).

Los resultados de los estudios incluyeron cualquier evento CV adverso importante (MACE), que comprendía IAM no fatal, ACV no mortal y muerte relacionada con ECV. También se tuvieron en cuenta entre otros y según el estudio, hospitalización por angina inestable u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (IC), ERC, denominados MACE-plus¹⁴.

En base a esto, las nuevas guías de tratamiento sugieren que al intentar decidir cuál es el medicamento hipoglucemiante más apropiado y eficaz, ya sea para agregar a metformina o bien para comenzar un tratamiento de novo, se debe considerar un fármaco que controle y prevenga el empeoramiento de ECVA, la hospitalización por IC, la ERC y la mortalidad.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO 1 SIMILAR AL GLUCAGÓN (AR-GLP1).

El péptido 1 similar al glucagón (GLP1) secretado por las células L intestinales, mejora el control glucémico tanto de la síntesis como la secreción de las vías de insulina pancreáticas dependientes de glucosa, induciendo también la inhibición de la secreción de glucagón, ofreciendo un control glucémico eficaz con bajo riesgo de hipoglucemia¹⁵.

Se sabe que los Ar-GLP1 reducen el apetito y el peso corporal¹⁶. Se ha observado una pérdida de peso más sustancial en pacientes tratados con liraglutida (-2,3 kg)¹⁷ y semaglutida (-4,3 kg)¹¹ comparados contra placebo.

Curiosamente, los Ar-GLP1 sintéticos han mostrado mayor resistencia a la degradación enzimática por la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4), y más allá de disminuir los niveles de glucemia, lograron promover efectos metabólicos favorables sobre los lípidos¹⁷ y mejor control de la presión arterial¹⁸.

Otros posibles mecanismos son la reducción de las especies reactivas de oxígeno y la inflamación, y la mejora de la función endotelial (Tabla 2)^{19,20}.

TABLA 2.
Mecanismos de acción propuestos para los Ar-GLP1.
(Adaptado de: *J Clin Med* 2020; 9: 912)²⁰.

Agente	Administración	Mecanismo de acción
		<ul style="list-style-type: none"> ↑ Secreción de insulina (dependiente de glucosa) ↑ proliferación de células β ↑ Biosíntesis de insulina ↓ apoptosis de células β ↓ Secreción de glucagón (dependiente de glucosa) de células α pancreáticas ↓ Tasa de producción de glucosa endógena
Liraglutide	Inyectable	
Exenatide	Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Vaciado gástrico ↑ Saciedad
Semaglutide	Oral/Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Ingesta de alimentos Promueve la pérdida de peso
Lixisenatide	Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> Mejora presión arterial
Albiglutide	Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Control de colesterol / dislipidemia
Dulaglutide	Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Partículas de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox-LDL) ↓ Disfunciones del endotelio arterial ↓ Factores de riesgo aterosclerótico efectos directos tanto en el inicio / formación como en la progresión de la placa

TABLA 3

Estudios de resultados cardiovasculares (CVOTs) con Ar-GLP1.

Droga	Estudio / seguimiento	Pacientes	Resultados CV/(CVOTs) (HR, IC y valor p)
Lixisenatide	ELIXA Seguimiento medio: 25 meses	6.068 pacientes con DM2 con infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable en los 180 días previos	HR 1,02 (IC del 95% 0,89 a 1,17) p <0,001 para no inferioridad ¹⁶
Liraglutide (una vez al día)	LEADER Seguimiento medio: 3,8 años	9340 pacientes con DM 2 con un problema cardiovascular previo o insuficiencia cardíaca crónica o al menos un factor de riesgo cardiovascular	HR 0,87 (IC 95% 0,78–0,97) p <0,001 para no inferioridad P=0.01 para superioridad ¹⁷
Semaglutide (una vez a la semana)	SUSTAIN-6 Seguimiento medio: 2,1 años	3297 pacientes con DM 2, 83 % tenía enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o ambas	HR 0.74 (IC 95% 0.58–0.95) p < 0.001 para no inferioridad P=0.02 para superioridad ¹⁸
Albiglutide (una vez a la semana)	HARMONY Seguimiento medio: 1,6 años	9463 pacientes de 40 años o más con DM 2 y enfermedad cardiovascular	HR 0.78 (IC 95% 0.68–0.90) p <0,0001 para no inferioridad p=0,0006 para superioridad ¹⁹
Dulaiglutide (una vez a la semana)	REWIND Seguimiento medio: 5,4 años	9901 pacientes con diabetes tipo 2; 31% tenía enfermedad cardiovascular previa	HR 0.88 (IC 95% 0.79–0.99) p = 0.026 ²⁰
Exenatida (una vez a la semana)	EXCEL Seguimiento medio: 3,2 años	14.752 pacientes con DM2 y ECV previa	HR 0,91 (IC 95%: 0,83 a 1,00); p <0,001 para no inferioridad ²¹
Semaglutide oral (una vez al día)	PIIONEER-6 Seguimiento medio: 15,9 meses	3,183 pacientes con DM2	HR 0,79 (IC 95% 0,57 a 1,11; p <0,001 para no inferioridad ²²

Todos los fármacos Ar-GLP1 han demostrado ser seguros con resultados heterogéneos sobre la eficacia CV (Tabla 3).

Lixisenatide (inyección semanal aprobada en 2012), en pacientes con DM2 y síndrome coronario agudo, adicional a la atención habitual, no disminuyó significativamente la tasa de ECV adversos mayores (MACE)²¹.

En el estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), los efectos CV de la liraglutida (aprobada en 2010) no solo mostraron no inferioridad, sino superioridad al placebo para MACE (compuesto de muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal), muerte CV y mortalidad por todas las causas²².

La semaglutida, en pacientes con DM 2 en el ensayo SUSTAIN -6, (*Trial to Evaluate Cardiovascular and other Long-term Outcomes with Semaglutide in subjects with type 2 Diabetes*) confirmó la no inferioridad de la semaglutida al placebo para el criterio de valoración principal de MACE. Éste beneficio se debió principalmente a una disminución significativa en la tasa de ACV no fatal y una disminución no significativa de IAM no fatal²³.

Las complicaciones de la retinopatía diabética (RD) ocurrieron a una tasa significativamente mayor en los pacientes tratados con semaglutida, identificándose a aquellos pacientes con retinopatía conocida, tratamiento previo

con insulina, y descensos significativos de la hemoglobina glicosilada como el grupo de riesgo más específico para padecerla.

La Albiglutida (aprobada en 2014, aunque retirada del mercado por su patrocinante) demostró en el estudio HARMONY (*Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*) en participantes con ECV, una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativa del 22% en MACE de 3 puntos en comparación con placebo²⁴.

En el ensayo REWIND (*Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*) con Dulaglutida, en participantes con DM2, fuese ésta de reciente diagnóstico o no, con múltiples factores de riesgo o ECV establecida (31,5%), mostró una reducción del riesgo relativo del 12% en MACE en comparación con el placebo. Entre los resultados secundarios hubo una reducción estadísticamente significativa del ACV no fatal²⁵.

La Exenatida en el estudio EXCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), realizado en pacientes con DM2 de los que el 26,9% no tenían ECV previa al momento de la aleatorización, arrojó después del seguimiento que la exenatida no fue inferior al placebo para MACE, pero no mostró superioridad²⁶.

Semaglutida oral, tiene propiedades farmacocinéticas y efectos clínicos similares a la preparación inyectable. En el ensayo clínico **PIONEER-6** (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*), la droga activa no fue inferior al placebo para MACE. Los pacientes asignados al azar a semaglutida oral tuvieron una reducción en la muerte CV y la mortalidad por todas las causas de aproximadamente el 50%²⁷.

Un meta análisis de 27 publicaciones con un total combinado de 56.004 participantes concluyó, que en general, el tratamiento con Ar-GLP1 redujo el MACE en un 12% (HR 0,88, IC 95% 0,82-0,94; $p < 0,0001$), sin hallar heterogeneidad estadísticamente significativa entre los subgrupos examinados.

Los HR (razones de riesgo) fueron 0,88 (IC 95% 0,81-0,96; $p = 0,003$) para muerte por causas CV, 0,84 (IC 95 % 0,76-0,93; $p < 0,0001$) para muerte o ACV no fatal, y 0,91 (IC 95 % 0,84-1,00; $p = 0,043$) para IAM fatal o no fatal.

El tratamiento con Ar-GLP1 redujo la mortalidad por todas las causas en un 12% (HR 0,88, IC 95 % 0,83-0,95; $p = 0,001$), y el resultado renal compuesto en un 17% (HR 0,83, IC 95 % 0,78-0,89; $p < 0,0001$), principalmente debido a una reducción en la excreción urinaria de albúmina²⁸.

Esta y otras revisiones sistemáticas, han identificado un efecto de clase para la reducción del riesgo de MACE²⁹. Es importante señalar la heterogeneidad de los estudios incluidos, aclarando que no se ha demostrado que ni lixisenatida ni exenatida mejoren significativamente los resultados CV, y que si bien en los ensayos **LEADER** y **SUSTAIN-6** más del 80% de los pacientes incluidos tenían ECV establecida, en el estudio **REWIND**, alrededor del 70% de los pacientes no tenían una ECV establecida, y aun así se observó una reducción significativa en la incidencia de MACE.

Por lo expuesto, se puede afirmar que el uso y la indicación de los Ar-GLP1 son seguros en la población de pacientes diabéticos de alto o muy alto riesgo cardiovascular con y sin ECVA establecida para prevenir los ECV, y para reducir el riesgo de muerte.

AR-GLP1 EN POBLACIONES ESPECIALES

Un análisis de los datos combinados de 6 estudios controlados y aleatorizados demostró que el control glucémico con liraglutida en los pacientes mayores de 65 años fue significativamente mejor que con placebo, presentando un perfil de seguridad similar en ambos grupos³⁰.

Un análisis post hoc del estudio **LEADER** con liraglutida redujo significativamente el riesgo de MACE y mortalidad por todas las causas, incluidos los mayores de 75 años³¹, datos similares se observaron en el estudio **SUSTAIN-6** con semaglutida³².

En los pacientes con insuficiencia renal no se observaron diferencias de seguridad o eficacia. En el estudio **LIRA-RENAL** con liraglutida, en pacientes con DM2 y ERC moderada, mejoró el control glucémico sin modificaciones de la tasa de filtración glomerular estimada³³.

Tanto en el estudio **LEADER**, como en **SUSTAIN-6** y en **REWIND** el resultado renal combinado ocurrió en menos

pacientes en el grupo de liraglutida, semaglutida y dulaglutida respectivamente que en el grupo placebo^{34,35}.

El beneficio más claro que se observó con los Ar-GLP1 fue la reducción de la aparición de macroalbuminuria: 26% con liraglutida, 46% con semaglutida, y 23% con dulaglutida³⁶.

Esta toma de posición tiene como objetivo proporcionar una interpretación de la evidencia disponible con respecto a los Ar-GLP1 y su relación con las disposiciones de seguridad y resultados CV actuales, en consonancia con los nuevos enfoques terapéuticos para la DM2, buscando personalizar el tratamiento antidiabético con el fin de optimizar los efectos hipoglucemiantes, minimizando la hipoglucemia y los efectos adversos con el fin de prevenir ECV.

CONCLUSIONES

Entre las alternativas disponibles para el tratamiento de la DM se encuentran los **Ar-GLP1**. Su indicación estará determinada, entre otros factores, además de la necesidad de reducción de HbA1c, por las comorbilidades del paciente y el perfil de seguridad de las drogas utilizadas. En este sentido la presente toma de posición de la Federación Argentina de Cardiología considera:

- Todos los **Ar-GLP1** reducen HbA1c y promueven la pérdida de peso (*Clase de recomendación I – Nivel de evidencia A*)
- **Liraglutida** 1,8 mg al día, **Semaglutida** 1 mg una vez a la semana o **dulaglutida** 1,5 mg una vez a la semana deben ser considerados como opción terapéutica en pacientes con ECV establecida o en pacientes de alto o muy alto riesgo CV para prevenir ECV (*Clase de recomendación I – Nivel de evidencia A*), y **Liraglutide** para reducir el riesgo de muerte (*Clase de recomendación I – Nivel de evidencia B*)
- Los **Ar-GLP1** lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide y dulaglutide tienen efectos neutros sobre el riesgo de hospitalizaciones por IC, y pueden ser considerados en forma segura para el tratamiento de la DM en pacientes con IC (*Clase de recomendación IIB – Nivel de evidencia B*)
- **Semaglutide** y **dulaglutida** han demostrado una reducción significativa de los ACV no fatales (*Clase de recomendación Ila – Nivel de evidencia A*)
- Tanto la **lixisenatida** como la **exenatida** de liberación prolongada son seguras en pacientes con ECV preexistente, pero no demostraron beneficios adicionales para prevenir las enfermedades cardiovasculares (*Clase de recomendación IIB – Nivel de evidencia B*)
- En pacientes de edad ≥ 75 años, la información disponible no sugieren que sea necesario el ajuste de dosis (*Clase de recomendación Ila – Nivel de evidencia A*).
- El tratamiento con los **Ar-GLP1 liraglutide** y **semaglutide** se asocia a menor riesgo de puntos finales renales, por lo que deben ser considerados para el tratamiento de DM si el FGC es >30 ml/min/1,73m² (*Clase de recomendación Ila – Nivel de evidencia B*).

BIBLIOGRAFIA

- Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID, 9ª edición. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.
- Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019; 139: 2228 - 2237.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560 - 2572.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854 - 865. Erratum in: *Lancet* 1998; 352: 1558.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405 - 412.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 351 - 357. Erratum in: *Circulation* 2009; 119: e605.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance>
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255 - 323.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2020; 38: 10 - 38.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity with Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52 - 60. Erratum in: *JAMA* 2015; 314: 1179.
- Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018; 38: 217 - 232.
- Young JB, Gauthier-Loiselle M, Bailey RA, et al. Development of predictive risk models for major adverse cardiovascular events among patients with type 2 diabetes mellitus using health insurance claims data. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 118.
- Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (Suppl 5): S12 - S19.
- Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 181 - 187.
- 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: 1040 - 1048.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 26 - 37.
- Nandy D, Johnson C, Basu R, et al. The effect of liraglutide on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 419 - 430.
- Patti AM, Rizvi AA, Giglio RV, et al. Impact of Glucose-Lowering Medications on Cardiovascular and Metabolic Risk in Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2020; 9: 912.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247 - 2257.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311 - 322.
- Marso SP, Bain SC, Consoi A; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834 - 1844.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519 - 1529.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121 - 130.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228 - 1239.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841 - 851.
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: e2.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105 - 113.
- Bode BW, Brett J, Falahati A, et al. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 423 - 433.
- Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2019; 170: 423 - 426.

32. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* **2019**; 18: 73.
33. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2017**; 377: 839 - 848.
34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2016**; 375: 1834 - 1844.
35. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **2019**; 394: 131 - 138.
36. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab* **2018**; 20: 42 - 49.