

Rol de los agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes mellitus tipo 2: un abordaje centrado en el paciente

Role of the GLP-1 receptor agonists

Daniel Piskorz

Sanatorio Británico - Rosario, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de Septiembre de 2019
Aceptado después de revisión el 4 de
Octubre de 2019

www.revistafac.org.ar

Daniel Piskorz ha sido investigador principal estudios EXAMINE, ALE-CARDIO, TECOS, CARMELINA, FREEDOM y EMPEROR y ha sido disertante y miembro del Advisory board de Novo Nordisk.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2. Prevención cardiovascular. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular prevention. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists.

INTRODUCCION

El objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es prevenir o retrasar las complicaciones y mantener la calidad de vida de los pacientes. Esto implica el control de glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular (CV), un seguimiento regular y, lo más importante, un enfoque centrado en las necesidades individuales para mejorar la participación en el autocuidado¹.

El surgimiento de nuevos fármacos hipoglucemiantes que han probado reducir los eventos adversos CV, como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), ha impulsado un cambio mayor en el paradigma del tratamiento de la DM2 que va más allá del control de la glucosa a un enfoque más

RESUMEN

El mejor conocimiento de la patogenia multifactorial de la diabetes ha motivado un enfoque del tratamiento centrado no solamente en el control de la glucemia, sino en el abordaje integral de la enfermedad y sus comorbilidades. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad de estos pacientes, debido al riesgo residual vascular asociado con la diabetes tipo 2 (DM2), a pesar del adecuado control de los factores concurrentes. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (liraglutida, semaglutida y dulaglutida) se han asociado con beneficios cardiovasculares en los estudios clínicos pivotaes: LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6 y REWIND, lo que ha motivado su consideración entre las terapias de primera línea en pacientes con DM2 y enfermedad vascular establecida.

Role of the GLP-1 receptor agonists

ABSTRACT

The better knowledge of the multifactorial pathogenesis of diabetes has led to a therapeutic approach not only focused on glycemic control, but on a comprehensive approach to the disease and its comorbidities. Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in these patients, due to the residual vascular risk associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), despite the adequate control of concurrent factors. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists type 1 (liraglutide, semaglutide and dulaglutide) have been associated with cardiovascular benefits in pivotal clinical studies: LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6 and REWIND, which has led to consider these drugs as a first line treatment in patients with T2DM and established vascular disease.

amplio, con una estrategia de reducción integral del riesgo CV². Asimismo, surge la necesidad de un abordaje multidisciplinario y de colaboración interprofesional para estos pacientes de alto riesgo.

En este artículo se revisarán las nuevas recomendaciones de tratamiento que promueven las sociedades científicas internacionales en relación a los AR GLP-1 y la evidencia que respalda las mismas, así como las implicancias clínicas locales de dichas recomendaciones.

Tratamiento de la DM2 con enfermedad cardiovascular

La diabetes independientemente de otros factores confiere un exceso de riesgo para eventos vasculares 2 veces mayor³. El riesgo aumenta con la duración de la

enfermedad, el daño microvascular y el grado de control glucémico. En este contexto, las principales guías de práctica clínica recomiendan efectuar una estratificación de riesgo CV e iniciar un tratamiento multifactorial (cambios en el estilo de vida, control y tratamiento de comorbilidades), basando la elección de la terapia antidiabética en la presencia o no de enfermedad CV y/o renal establecida ^{4,5}.

Los AR GLP-1 son fármacos antidiabéticos de elevada eficacia y bajo riesgo de hipoglucemia ⁶. Reducen la glucemia en ayunas y postprandial al estimular la secreción de insulina e inhibir la de glucagón, en forma dependiente de los niveles de glucosa ⁷. Además de sus efectos favorables sobre el metabolismo glucídico, la activación de los receptores de GLP-1 tiene efectos cardioprotectores directos sobre los miocardiocitos y sobre otros tejidos, incluidos el endotelio y el tejido adiposo perivascular ^{8,9}. Estos efectos pleiotrópicos ¹⁰ resultan de importancia destacada en el enfoque del paciente con DM2 y enfermedad CV, en quienes persiste un riesgo CV residual a pesar del adecuado control de los factores concurrentes como la hipertensión, la dislipidemia y la cesación tabáquica ¹¹.

Es por esto que los AR GLP-1 se consideran una de las primeras líneas de tratamiento en el manejo de los pacientes con DM2 y enfermedad CV concurrente, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica ^{4,5,12}.

Evidencia sobre AR GLP-1 originada en los ensayos clínicos controlados

El estudio **LEADER** (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) incluyó 9340 pacientes adultos con DM2 y enfermedad CV (81 %) o con factores de riesgo CV (19 %); los participantes fueron aleatorizados para recibir liraglutida 1,8 mg o placebo, ambos agregados a terapia de cuidado estándar. Liraglutida demostró una reducción significativa del criterio combinado de valoración CV (**MACE Major Adverse Cardiovascular Events** que incluyó infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal y mortalidad CV (*Hazard ratio* [HR]: 0,87; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,78-0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad). De igual modo, redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (HR 0,85; IC 95%: 0,74-0,97; $p = 0,02$) y el objetivo final combinado microvascular (HR 0,84; IC 95%: 0,73-0,97; $p = 0,02$).¹³ Como consecuencia de estos resultados, liraglutida fue aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) como una estrategia terapéutica para reducir el riesgo de eventos CV mayores en pacientes adultos con DM2 y enfermedad CV establecida⁷.

En el estudio **SUSTAIN-6** (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) participaron 3297 pacientes con DM2 y criterios de valoración semejantes a los del

estudio LEADER, con una mediana de seguimiento de 2,1 años. Este estudio no fue diseñado para evaluar superioridad; sin embargo, semaglutida 1 mg se asoció con una reducción significativa del 26 % del MACE primario (muerte CV, IAM y ACV no fatal), con un HR: 0,74 (IC 95%: 0,58-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,02$ para superioridad)¹⁴. Estos beneficios CV de ambos AR GLP-1 también se relacionaron con un impacto positivo significativo sobre la función renal ^{12,14}. Asimismo, semaglutida redujo el criterio de valoración renal combinado (empeoramiento o nueva nefropatía) en un 36 % (HR: 0,64; IC 95%: 0,46-0,88; $p = 0,005$)¹⁵.

En un estudio con menor seguimiento y menos pacientes, se observaron resultados similares con semaglutida oral 14 mg (HR: 0,79; IC 95%: 0,57-1,11; $P < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,17$ para superioridad) para el tiempo al primer evento MACE¹⁶.

En el estudio **REWIND** (*Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*), se comparó dulaglutida contra placebo, ambos agregados a la terapia estándar. Se demostró una reducción del MACE primario de 14% (HR: 0,88; IC 95%: 0,79-0,99; $p = 0,026$)¹⁷.

Por otra parte, lixisenatida y exenatida son también AR GLP1, de la familia de las exendinas, que se diferencian de los análogos de los AR GLP1 humano por su significativa menor homología al péptido nativo. En los respectivos estudios **ELIXA** (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) y **EXSCEL** (*EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) demostraron seguridad CV, pero no superioridad en la valoración del riesgo de MACE^{18,19}.

Se resumen los resultados en la FIGURA 1.

Implicancias locales de estas recomendaciones

Las evidencias provenientes de los ensayos clínicos controlados referentes a la prevención de eventos CV mayores en los pacientes con DM2 habían sido desalentadoras hasta estos últimos años, mostrando que sólo era posible reducir las consecuencias de la enfermedad microvascular y mejorar el control glucémico. Con el desarrollo de los AR GLP-1 e iSGLT2 y los resultados de los estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre la base de pacientes que recibían tratamiento estándar, se pudo demostrar por primera vez en la historia que la prevención de la enfermedad CV en la DM2 es posible. Es por ello que estas dos familias de fármacos se han convertido en las estrategias de primera línea en la prevención secundaria en los pacientes con DM2. Sus beneficios son clínicamente muy evidentes, más allá de la significancia estadística. Es inevitable pensar en nuestro país acerca de la problemática de la accesibilidad a los servicios de salud y a los medicamentos esenciales. La evidencia científica es tan contundente que, indudablemente, estos fármacos se deberán convertir en un componente primordial de la prevención CV secundaria en

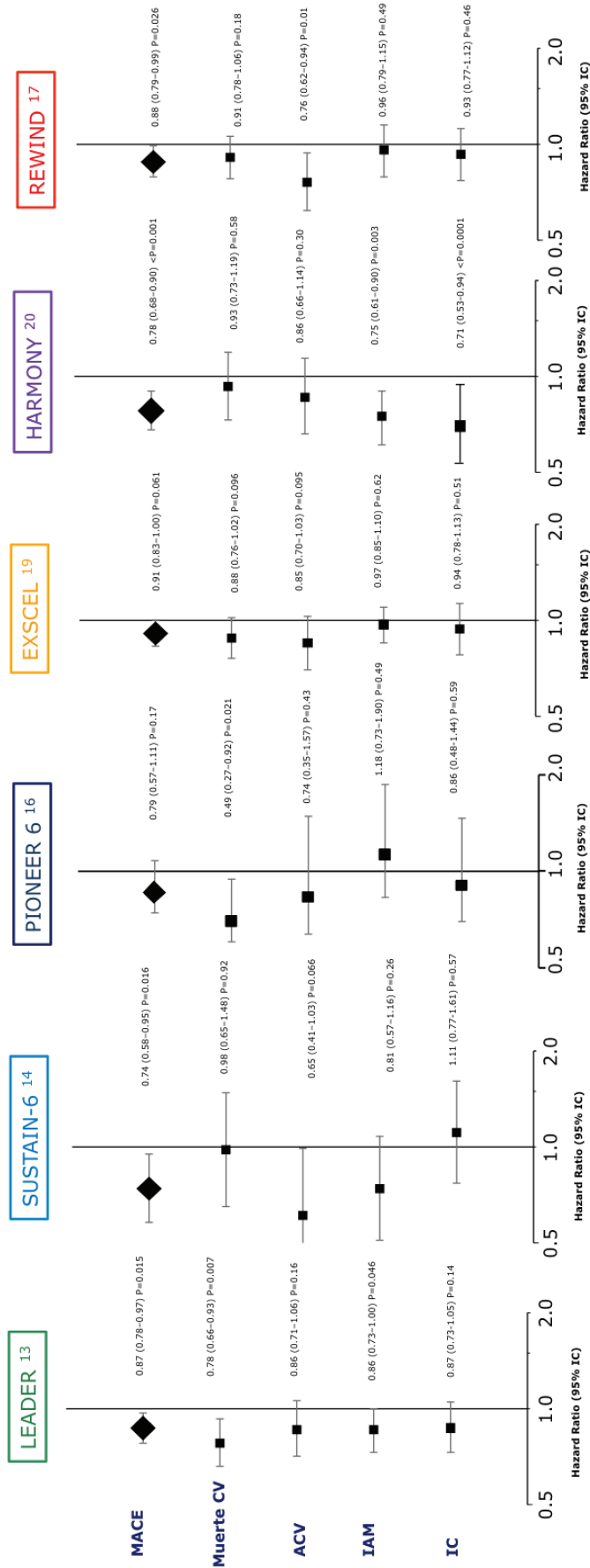


FIGURA 1. Resultados del endpoint primario combinado. **MACE:** Eventos cardiovasculares Adversos Mayores. **CV:** Cardiovascular. **ACV:** Accidente cerebrovascular. **IAM:** Infarto Agudo de miocardio. **IC:** Insuficiencia cardíaca.

los pacientes con DM2. Las autoridades sanitarias, los financiadores de salud y las sociedades científicas tenemos la responsabilidad de articular las estrategias para que los pacientes no se vean privados de estas posibilidades en nuestro país.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con las sugerencias de las guías internacionales de práctica clínica, resulta primordial efectuar una categorización del riesgo CV en las personas con DM2, teniendo en cuenta que esta última determina como mínimo una categoría de riesgo moderado. Se sugiere un abordaje integral del riesgo CV, con objetivos terapéuticos individualizados, basando luego la elección de la terapia hipoglucemiante en la presencia o no de enfermedad CV establecida. En esta población, y a la luz de la evidencia clínica, se recomienda el agregado de un AR GLP-1 o un iSGLT2 con reducción probada del riesgo de eventos CV.

Agradecimientos: *Los autores expresan su agradecimiento al equipo de Agencia Médica, por su colaboración en la preparación y edición del manuscrito, y declaran que el apoyo editorial fue financiado por Novo Nordisk A/S.*

BIBLIOGRAFIA

- Rodríguez-Gutiérrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**; 4(8): 706-716.
- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* **2018**; 41: S86-104.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* **2010**; 375(9733): 2215-22.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* **2019**. pii: ehz486. [Epub ahead of print]
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* **2018**; 61(12): 2461-2498.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* **2019**; 42(Suppl. 1): S90-S102
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2019 Executive Summary. *Endocr Pract.* **2019**; 25(1): 69-100
- Ravassa S, Zudaire A, Díez J. Péptido similar al glucagón tipo 1 y supervivencia de la célula cardíaca. *Endocrinol Nutr.* **2012**; 59(9): 561-569
- Costantino S, Paneni F. GLP-1-based therapies to boost autophagy in cardiometabolic patients: From experimental evidence to clinical trials. *Vascular Pharmacology* **2019**; 115: 64-68
- Rowlands J, Heng J, Newsholme P, et al. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2018**; 9: 672.
- Khardori R, Nguyen DD. Glucose control and cardiovascular outcomes: reorienting approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2012**; 3: 110.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* **2019**; 42(Suppl. 1): S90-S102
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* **2016**; 375: 311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* **2016**; 375: 1834-44
- Kaul S. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes with Antidiabetes Drugs: A Review of Principal Cardiovascular Outcome Results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 Trials. *Diabetes Care.* **2017**; 40(7): 821-831.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* **2019**; 381(9): 841-851.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* **2019**; 394(10193): 121-130.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* **2015**; 373(23): 2247-57.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* **2017**; 377(13): 1228-1239.