

¿Cómo contribuyen los AR GLP-1 a las poblaciones de mayor riesgo?

How GLP-1 agonist receptors contribute to higher risk populations?

Sergio Giménez

OSEP (Obra Social de Empleados Públicos). Mendoza, Mendoza. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 29 de Septiembre de 2019
Aceptado después de revisión el 4 de Octubre de 2019

www.revistafac.org.ar

Sergio Giménez es disertante de los laboratorios Novo Nordisk y Astra Zeneca.

Palabras clave:

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

Keywords:

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

RESUMEN

El incremento de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se relaciona, entre otros factores, con el envejecimiento de la población. Asimismo, estos pacientes tienen un mayor riesgo de evolución a la enfermedad renal crónica y un incremento del riesgo cardiovascular. El tratamiento de la DM2 en estos subgrupos es complejo y, en este contexto, las terapias farmacológicas deben ofrecer eficacia y seguridad comprobada en estas poblaciones. Como respuesta a estas necesidades, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se posicionan como uno de los tratamientos de elección.

How GLP-1 agonist receptors contribute to higher risk populations?

ABSTRACT

The increase in the prevalence of type 2 diabetes mellitus type 2 (T2DM) is related, to the aging of the population, among other factors. Likewise, these patients have an increased risk of progression to chronic kidney disease and an increased cardiovascular risk (CV). The treatment of T2DM in these subgroups is complex; in this context, drug therapies should offer proven efficacy and safety in these populations. In response to these needs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists are positioned as one of the treatments of choice.

INTRODUCCION

El incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se relaciona, entre otros factores, con el envejecimiento de la población^{1,2}. Por otra parte, los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de evolución a la enfermedad renal crónica (ERC) e incluso representa una de las principales causas de ingreso a diálisis³. A su vez, la coexistencia de DM2 y ERC se asocia con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular (CV)⁴. El tratamiento de la DM2 en estos pacientes vulnerables es complejo y se suma a los riesgos inherentes a la terapia^{4,5}.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1) fueron vinculados con una reducción del riesgo de eventos CV mayores en diversos estudios clínicos. Estos resultados favorables resultan de especial interés y las sociedades internacionales los recomiendan con alto nivel de evidencia para el abordaje actual de la DM2 y en particular, en estas poblaciones más vulnerables^{6,7}.

Dado el creciente énfasis de las sociedades científicas en el manejo de la terapia de la DM2 centrado en las caracte-

rísticas del paciente, el objetivo de este artículo es mostrar la evidencia que respalda el uso de los AR GLP-1 en estas poblaciones de mayor riesgo, en las que las opciones terapéuticas se reducen: pacientes adultos mayores, pacientes con alteración de la función renal e individuos con riesgo CV que todavía no presentaron eventos vasculares.

Pacientes de edad avanzada

Las comorbilidades y complicaciones asociadas con la DM2 aumentan con la edad, convirtiendo el tratamiento de los adultos mayores con DM2 en un desafío. Como respuesta a la necesidad de fármacos seguros en esta población, los AR GLP-1 se posicionan como uno de los tratamientos de elección.

Considerando la evidencia, 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 y no difirió significativamente con los me-

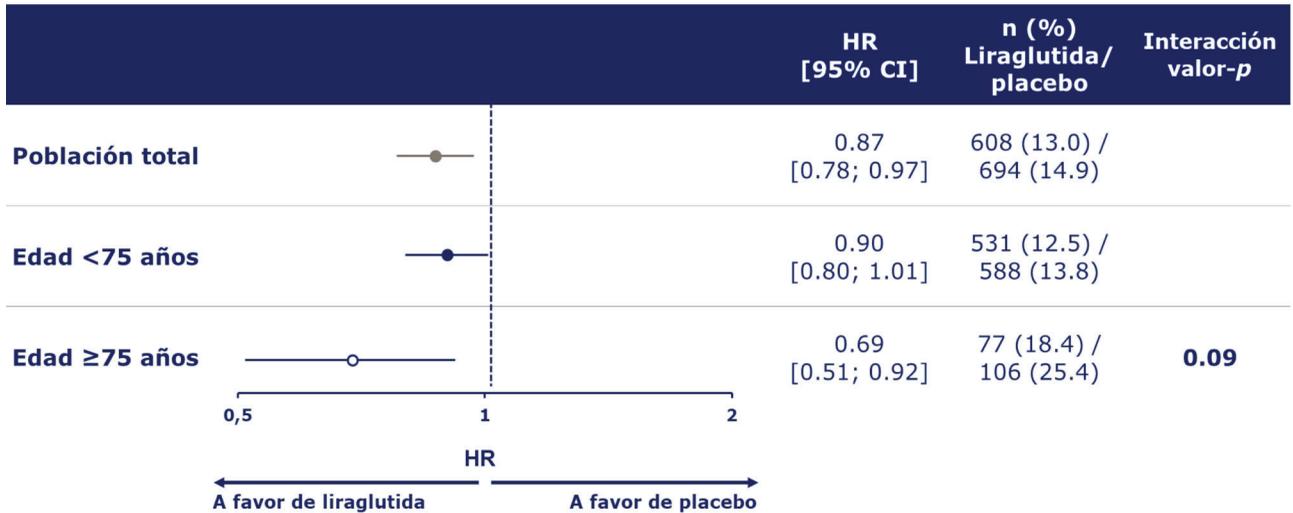


FIGURA 1.

Tiempo al primer evento MACE en < y ≥ 75 años, análisis post hoc de LEADER.

Adaptado de Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2019; 170(6): 423-426. HR: Hazard ratio.

nores de 65 años. Asimismo, el tratamiento fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar en ambos grupos⁸. Del mismo modo, en un análisis de los estudios de fase III con dulaglutida, los porcentajes de pacientes que alcanzaron objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA1C) fueron similares en los dos grupos etarios⁹.

Además, para los adultos mayores, la hipoglucemia es de particular importancia ya que las consecuencias pueden ser graves, implicando caídas, fracturas, deterioro cognitivo, prolongación del intervalo QT y predisposición a arritmias o muerte súbita¹⁰. La hipoglucemia no es un efecto secundario esperado de los AR GLP-1, debido a su modo de acción dependiente de glucosa. En los estudios clínicos el tratamiento con liraglutida mostró una baja incidencia de hipoglucemia independientemente de la edad⁸ y, en el estudio **LEADER** (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), fue 31 % menor en el grupo tratado con liraglutida (*hazard ratio* [HR]: 0.69; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,51-0,93)¹¹.

Semaglutida también se estudió en pacientes mayores de 65 años: no se encontraron diferencias en la seguridad y eficacia, ni se necesitó ajustar la dosis. En el estudio **SUSTAIN 7**, las reducciones en la HbA1C y el peso corporal fueron similares en los pacientes mayores y menores de 65 años, aunque fueron más importantes con semaglutida que con dulaglutida. Este beneficio no se asoció con una mayor incidencia de hipoglucemia¹².

Por otro lado, la reducción del riesgo cardiovascular en poblaciones mayores de 65 años merece considerable atención, junto con la eficacia y seguridad asociada con cualquier intervención. Sin embargo, hay pocos es-

tudios que examinen específicamente los eventos CV de los tratamientos antihiper glucémicos en esta población. Un análisis post hoc del estudio LEADER demostró que liraglutida redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) (HR: 0,66; IC 95%: 0,49-0,89; p = 0,006) y mortalidad por todas las causas (HR: 0,65; IC 95%: 0,47-0,91; p = 0,012) también en los mayores de 75 años¹³ (**FIGURA 1**). En un subanálisis del estudio **SUSTAIN-6**, el tratamiento con semaglutida redujo el riesgo de MACE y sus componentes en sujetos menores y mayores de 65 años, independientemente de la edad (p = 0,92 de interacción)¹⁴.

Pacientes con ERC

La prevalencia de enfermedad renal crónica aumenta con la edad y, a menudo, no se reconoce. La mayoría de los AR GLP-1 se metabolizan de manera similar a las proteínas grandes, sin un órgano específico como ruta principal de eliminación. En los pacientes con insuficiencia renal no se observaron diferencias de seguridad o eficacia. En el estudio **LIRA-RENAL** de 26 semanas en pacientes con DM2 e IR moderada, liraglutida mejoró el control glucémico sin modificaciones de la tasa de filtración glomerular estimada¹⁵.

En el estudio LEADER, el resultado renal combinado (macroalbuminuria persistente de reciente diagnóstico, duplicación persistente de la creatinemia, ERC terminal o mortalidad secundaria a disfunción renal) ocurrió en menos pacientes en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo (5,7 % vs 7,2%, respectivamente; IC 95%:

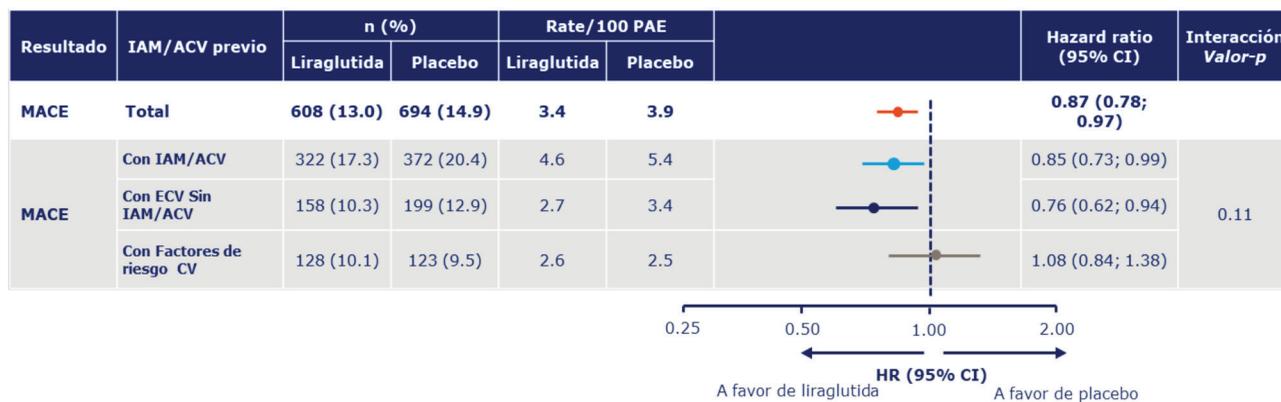


FIGURA 2.

Tiempo al primer evento MACE en pacientes con y sin IAM o ACV previo, estudio LEADER.

Adaptado de Verma *et al.* *Circulation* 2018;138:2884-94.

MACE: Eventos cardiovasculares adversos mayores. IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebro vascular. ECV: Enfermedad cardiovascular. CV: cardiovascular. PAE: Paciente por año de estudio. HR: Hazard ratio. CI: Intervalo de confianza.

0,67-0,92; $p = 0,003$). El cociente albuminuria-creatinuria también fue 17% menor con liraglutida (HR 0,83; IC del 95%: 0,79-0,88; $p < 0,001$)¹⁵.

Los resultados renales del estudio SUSTAIN-6 arrojaron similares beneficios con semaglutida: 36% de reducción de la incidencia de nefropatía nueva o empeoramiento de la misma (HR: 0,64; IC 95%: 0,46-0,88; $p = 0,005$)¹⁶.

Con respecto a dulaglutida, durante una mediana de seguimiento de 5,4 años en el estudio REWIND, el resultado renal se desarrolló en un 15% menos participantes en el grupo de dulaglutida que en el grupo placebo (HR: 0,85; IC 95%: 0,77-0,93; $p = 0,0004$)¹⁷.

El beneficio más claro que se observó con los AR GLP-1 fue la reducción de la aparición de macroalbuminuria: 26 % con liraglutida (HR: 0,74; IC 95%: 0,60-0,91; $p = 0,004$), 15 46 % con semaglutida (HR: 0,54; IC 95%: 0,37-0,77; $p = 0,001$) y 23 % con dulaglutida (HR: 0,77; IC 95%: 0,68-0,87; $p < 0,0001$)¹⁸.

Pacientes con enfermedad CV

Los esfuerzos para prevenir, diagnosticar y tratar adecuadamente la DM2 son clave para reducir la carga de la enfermedad CV. Las nuevas guías de prevención primaria de la enfermedad CV del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA)¹⁹, y los consensos ERA/EDTA (*European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association*)²⁰ y ESC/EASD (*European Society of Cardiology - European Association for Study of Diabetes*)²¹ incluyen una nueva mirada en recomendaciones para personas con DM2. Además del tratamiento con estatinas,

determinaron recomendaciones clave en relación con la nutrición, la actividad física, la metformina y la terapia con drogas cardioprotectoras: AR GLP-1 o iSGLT-2^{19,21}.

La recomendación del tratamiento con AR GLP-1 incluso a individuos con factores de riesgo CV aún sin eventos previos tiene su respaldo en la siguiente evidencia: por un lado, en el estudio REWIND, donde el 68,5% de la población no tenía enfermedad CV previa, la reducción de los MACE del 12% fue similar entre los pacientes con antecedentes de eventos CV previos o sin ellos (p de interacción = 0,97)²².

Por otro lado, liraglutida también demostró efectividad en la reducción de eventos cardiovasculares en las personas con DM2 que tuvieron un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular previo (HR: 0,85; IC 95%: 0,73-0,99) y en aquellos que tenían enfermedad CV aterosclerótica, pero todavía no habían presentado estos eventos (HR: 0,76; IC 95%: 0,62-0,94) (p de interacción = 0,11)²³ (FIGURA 2). Finalmente, en el estudio SUSTAIN 6, al analizar el efecto de semaglutida sobre los MACE en los participantes con enfermedad CV establecida (HR: 0,78; IC 95%: 0,60-1,01) y en aquellos con factores de riesgo CV solamente (HR: 0,48; IC 95%: 0,23-0,99), el beneficio se conservó en ambos grupos (p de interacción = 0,22)¹⁴.

CONCLUSIÓN

En los subgrupos de pacientes con DM2 y ERC, adultos mayores o con factores de riesgo CV, los AR GLP-1 también constituyen una opción terapéutica eficaz para el control metabólico, con destacada seguridad y beneficios CV.

BIBLIOGRAFIA

1. Aschner P, Aguilár-Salinas C, Aguirre L, et al; IDF Diabetes Atlas. Diabetes in South and Central America: An update. *Diabetes Res Clin Pract* **2014**; 103: 238-243
2. Yakaryilmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes*. **2017**; 8(6): 278-285.
3. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. **2015**; 87: 20-30
4. Betônico CC, Titan SM, Correa-Giannella ML, et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo)*. **2016**; 71(1): 47-53.
5. Qureshi M, Gammoh E, Shakil J, et al. Update on Management of Type 2 Diabetes for Cardiologists. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. **2018**; 14(4): 273-280.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. **2019**; 139(17): 2022-2031.
7. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* **2019**; 42(Suppl. 1): S90-S102
8. 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(6): 423-33.
9. Boustani MA, Pittman I 4th, Yu M, et al. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥ 65 and < 65 years. *Diabetes Obes Metab*. **2016**; 18(8): 820-8.
10. Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. **2008**; 25(3): 245-54.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2016**; 375: 311-322
12. Schmidt W, Aroda V, Sugimoto D, et al. Efficacy and safety of semaglutide in elderly patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the SUSTAIN 7 trial. **2018**. Annual Scientific & Clinical Congress of the American Association of Clinical Endocrinologists, 27th Annual Meeting
13. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. **2019**; 170(6): 423-426
14. 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(1): 73.
15. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2017**; 377: 839-48
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2016**; 375: 1834-1844.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. **2019**; 394(10193): 131-138.
18. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. 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(1): 42-49.
19. Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Part 1, Lifestyle and Behavioral Factors. *JAMA Cardiol*. **2019**. [Epub ahead of print] doi: 10.1001/jamacardio.2019.2604
20. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. **2019**; 34(2): 208-230.
21. 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].
22. 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
23. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without History of Myocardial Infarction or Stroke. *Circulation* **2018**;138:2884-94