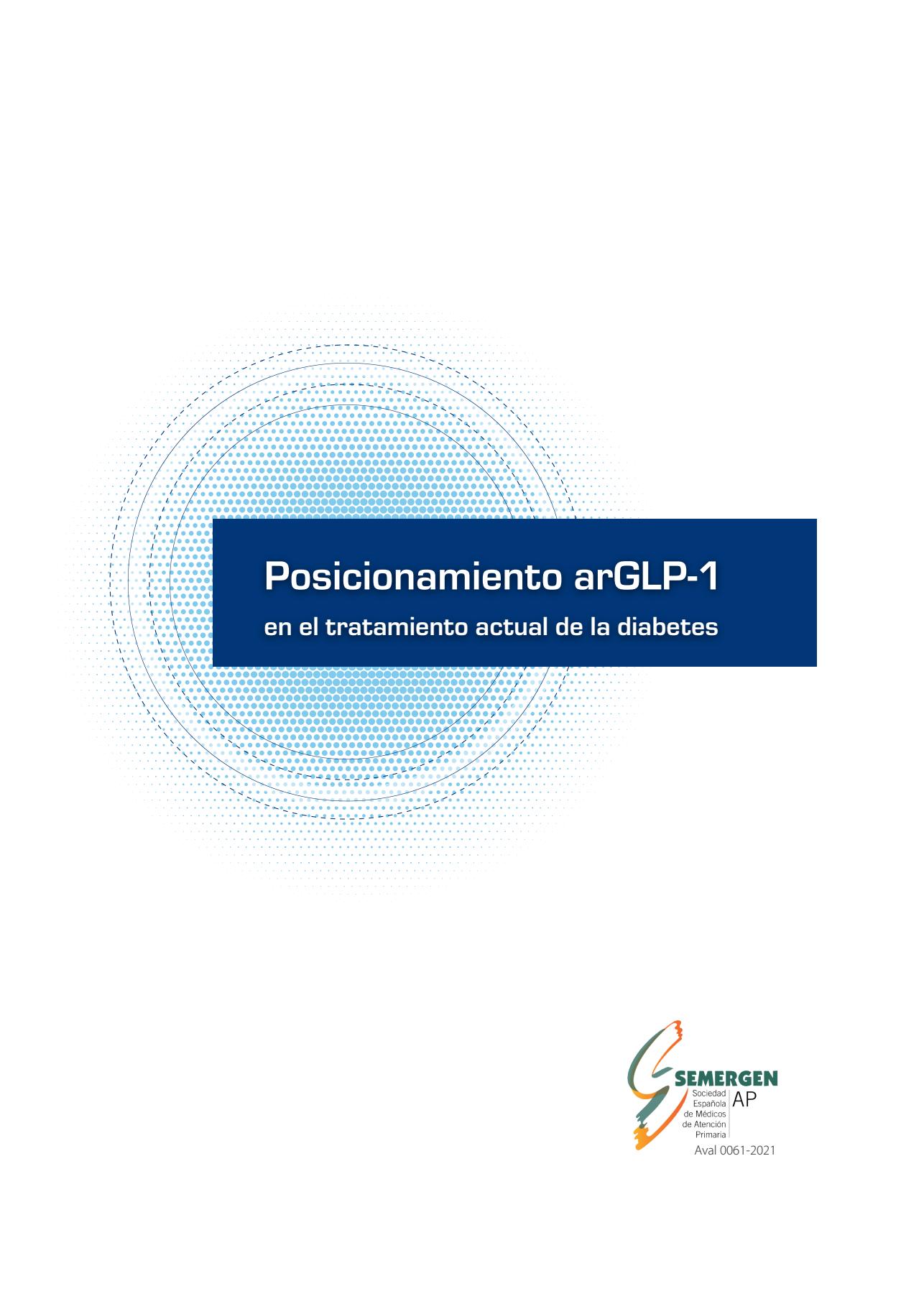


# Posicionamiento arGLP-1 en el tratamiento actual de la diabetes

Coordinadora: Dra. Margarita Alonso







# **Posicionamiento arGLP-1**

## **en el tratamiento actual de la diabetes**



Aval 0061-2021





## AUTORES

**Dra. Margarita Alonso Fernández**

Médico de familia. Centro de Salud La Ería, Oviedo  
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

**Dr. Ezequiel Arranz Martínez**

Médico de familia. Centro de Salud San Blas. Parla, Madrid  
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

**Dr. José Javier Mediavilla Bravo**

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural, Burgos  
Miembro del grupo de diabetes de SEMERGEN

**Dra. M.ª Paz Pérez Unanua**

Médico de familia. Centro de Salud Dr. Castroviejo, Madrid  
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

**Dr. Antonio Ruiz García**

Médico de familia. Centro de Salud Universitario Pinto, Madrid  
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN



# Posicionamiento arGLP-1 en el tratamiento actual de la diabetes



|  |           |
|--|-----------|
| Introducción general .....   | 5         |
| <b>Cap. 1 Mecanismos de acción y clasificación .....</b>   | <b>7</b>  |
| Dr. Antonio Ruiz García<br>Médico de familia. Centro de Salud Universitario Pinto, Madrid<br>Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN  |           |
| <b>Cap. 2 Eficacia clínica: control metabólico y efecto sobre otros factores de riesgo cardiovascular .....</b>                                    | <b>15</b> |
| Dr. Ezequiel Arranz Martínez<br>Médico de familia. Centro de Salud San Blas. Parla, Madrid<br>Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN |           |
| <b>Cap. 3 Seguridad .....</b>  | <b>25</b> |
| Dr. Antonio Ruiz García<br>Médico de familia. Centro de Salud Universitario Pinto, Madrid<br>Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN  |           |
| <b>Cap. 4 Beneficios cardiovasculares de los arGLP-1 .....</b>   | <b>27</b> |
| Dr. José Javier Mediavilla Bravo<br>Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural, Burgos<br>Miembro del grupo de diabetes de SEMERGEN           |           |
| <b>Cap. 5 Combinación de los arGLP-1 con otros antidiabéticos. Consideraciones prácticas .....</b>   | <b>35</b> |
| Dra. M.ª Paz Pérez Unanua<br>Médico de familia. Centro de Salud Dr. Castroviejo, Madrid<br>Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN    |           |
| <b>Cap. 6 arGLP-1 en el tratamiento de la DM2. Posicionamiento en las guías de práctica clínica .....</b>  | <b>43</b> |
| Dra. Margarita Alonso Fernández<br>Médico de familia. Centro de Salud La Ería, Oviedo<br>Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN      |           |
| <b>Acrónimos .....</b>   | <b>53</b> |



Edita: **Cuquerella Medical Communications**  
c/ Barbadillo 4, 1<sup>a</sup> planta • Oficina 7, 28042 Madrid

[www.cuquerellamedical.com](http://www.cuquerellamedical.com)

ISBN: 978-84-09-29063-5

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización expresa del editor, los autores y Novo Nordisk, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.

Ni Novo Nordisk ni el editor son responsables de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

## Introducción

La prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 está aumentando, siendo previsible que aumente la incidencia de las complicaciones asociadas con la enfermedad. Esta situación exige el óptimo tratamiento de la hiperglucemia y del resto de factores de riesgo asociados con la diabetes con el fin de reducir complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares que, además de afectar negativamente a la calidad de vida del paciente, conllevan repercusiones económicas importantes.

A pesar de la evidencia científica que demuestra los beneficios cardiovasculares y renales de nuevas familias de fármacos para el tratamiento de la diabetes, como los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), y de las recomendaciones de las guías para el manejo adecuado e individualizado de las personas con diabetes, existe una brecha entre estas recomendaciones y la práctica clínica diaria.

Todas las guías insisten en individualizar el tratamiento, lo que requiere el esfuerzo de seleccionar el fármaco más beneficioso en pacientes con características específicas que pueden afectar a la elección del mismo.

En este documento se revisan los mecanismos de acción de los arGLP-1, las evidencias sobre su eficacia, seguridad y beneficios cardiovasculares, así como las estrategias terapéuticas basadas en estos fármacos y recomendadas en las principales guías de práctica clínica de diabetes.

Esperamos que el documento sea útil a todos los médicos de atención primaria y permita la utilización adecuada de estas moléculas en beneficio de los pacientes.

**Dra. Margarita Alonso Fernández**



# Cap. 1

## Mecanismos de acción y clasificación

Dr. Antonio Ruiz García

Médico de familia. Centro de Salud Universitario Pinto, Madrid

Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

### Mecanismos de acción

El efecto incretina se define como una mayor estimulación de la secreción de insulina provocada por la administración oral de glucosa en comparación con la administración intravenosa, a pesar de concentraciones plasmáticas de glucosa resultantes similares.

Las hormonas incretinas mejor estudiadas<sup>1,2</sup> son el **polipéptido inhibidor gástrico** (GIP) o péptido insulinoatópico dependiente de la glucosa y el **péptido tipo 1 similar al glucagón** (GLP-1), cuya actividad se reduce considerablemente en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El GIP es una hormona de 42 aminoácidos codificada por el gen *GLP1R* del cromosoma 6p21 que se sintetiza y secreta por las células K del intestino. El GIP promueve el crecimiento y la supervivencia de las células  $\beta$  pancreáticas y la estimulación de la adipogénesis. El GLP-1 es una hormona de 30 aminoácidos que se sintetiza y secreta predominantemente desde las células L del intestino. **Ambas hormonas se secretan en respuesta a la ingesta de nutrientes, y controlan el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética mediante la regulación de la secreción de la insulina.**

Las células L inicián la respuesta del GLP-1 durante los 15 minutos posteriores a la ingestión de nutrientes, alcanzando sus niveles máximos en la circulación a los 30 minutos<sup>1-5</sup>. La ingestión de grasas y proteínas también induce secreción del GLP-1, de forma que la ingestión de carbohidratos, grasas y proteínas produce una mayor secreción del GLP-1 que la ingestión aislada de carbohidratos<sup>4,5</sup>.

### Mecanismos de acción de los arGLP-1 en el sistema digestivo

El GLP-1 circula en muchas formas diferentes, aunque la forma activa es el péptido GLP-1<sub>[7-36 amida]</sub>. Sus efectos se desencadenan al unirse con el receptor transmembrana del GLP-1 (GLP-1R) acoplado a la proteína G de clase B. La vida media del GLP-1<sub>[7-36 amida]</sub> en sangre es muy reducida (1-2 min), debido a su rápida inactivación por la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), responsable de la escisión proteolítica N-terminal que da lugar al péptido GLP-1<sub>[9-36 amida]</sub>, débil antagonista del GLP-1R y sin efecto incretina. **Los dos grupos farmacológicos resistentes a la acción de la DPP-4 que potencian la señalización del GLP-1R son los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) y los agonistas del GLP-1R (arGPL-1).**

Los GLP-1R abundan en las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, intestino y sistema nervioso central (SNC), y también se expresan moderadamente en pulmón, corazón, riñón, vasos sanguíneos, células  $\alpha$  pancreáticas y sistema nervioso periférico<sup>6</sup>. Esto favorece que el GLP-1 desempeñe múltiples funciones fisiológicas a nivel digestivo, cardiovascular, neurológico y renal<sup>7</sup>.

**El GLP-1 interacciona con el GLP-1R durante el periodo posprandial, disminuyendo la glucemia al estimular la síntesis y secreción de insulina de manera dependiente de glucosa.** El GLP-1 también controla la expresión y biosíntesis del gen de la proinsulina, mejora la sensibilidad a la insulina y tiene efectos antiaapoptóticos sobre las células  $\beta$  al mejorar su proliferación, función y supervivencia<sup>1,5,6</sup>.

La activación del GLP-1R también reduce la glucemia al estimular la secreción de somatostatina por las células  $\delta$  de los islotes de Langerhans, que inhibe la secreción de glucagón de las células  $\alpha$  pancreáticas, lo que conduce a una inhibición de la motilidad gástrica y del intestino, retrasando el vaciado gástrico y la absorción de nutrientes.

La inhibición de la motilidad y vaciamiento gástrico producida por los arGLP-1 tiene una taquifiliaxia rápida, sin embargo, la secreción de insulina se mantiene después de la activación sostenida de la señalización del GLP-1R<sup>5</sup>.

Los metabolitos del GLP-1 también pueden contribuir a los efectos pleiotrópicos<sup>7,8</sup> del GLP-1 independientemente del GLP-1R, entre los que se incluyen acciones glucorreguladoras beneficiosas como protección de las células  $\beta$ , inhibición de la gluconeogénesis y acciones cardioprotectoras como la reducción del estrés oxidativo en los hepatocitos y el endotelio vascular.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico y la posterior esteatohepatitis no alcohólica son muy prevalentes en los pacientes con DM2 u obesidad debido a la acumulación excesiva de grasa

hepática. Los arGLP-1 mejoran estas patologías al promover la pérdida de peso y reducir la acumulación de grasa hepática y los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y gamma glutamiltransferasa (GGT)<sup>9,10</sup>.

## Mecanismos de acción de los arGLP-1 en el sistema cardiovascular

Los arGLP-1 previenen las complicaciones microvasculares de la DM2 (retinopatía, neuropatía y nefropatía) mediante el control intensivo de la hiperglucemia, mientras que la prevención de las complicaciones macrovasculares está más relacionada con el control de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y con efectos cardioprotectores directos<sup>11</sup>.

**La hipoglucemia grave es un predictor de morbimortalidad cardiovascular.** El GLP-1 no disminuye la concentración de glucosa por debajo de los niveles en ayunas, por lo que los arGLP-1 se asocian con una baja incidencia de hipoglucemias<sup>12</sup>.

En los pacientes con DM2, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia compensadora, la hiperglucemia y la alteración del metabolismo de los ácidos grasos favorecen la hipertrigliceridemia posprandial<sup>13</sup>, que se ha asociado con la arteriosclerosis independientemente de los FRCV tradicionales<sup>14</sup>. Los arGLP-1 pueden reducir las concentraciones posprandiales de quilomicrones y partículas remanentes al disminuir los niveles de la apolipoproteína B-48, la absorción intestinal de triglicéridos y colesterol, y aumentar la oxidación de los ácidos grasos hepáticos<sup>15-17</sup>. Los arGLP-1 parecen no modificar las concentraciones de colesterol HDL ni de apolipoproteína B-100. Las leves reducciones de las concentraciones de triglicéridos (20–26 mg/dL), colesterol total (6–10 mg/dL) y colesterol LDL (3–6 mg/dL) que se atribuyen a los arGLP-1, posiblemente estén relacionadas con la pérdida de peso, la reducción del apetito y el aumento de la sensación de saciedad<sup>15-17</sup>.

**El riesgo de episodios aterotrombóticos también está favorecido por el estrés oxidativo y la hiperactividad de la agregación plaquetaria que existe en los pacientes con DM2,** debido al aumento de la resistencia a la insulina, la disminución de la biodisponibilidad endotelial del óxido nítrico (NO), y por la cascada de señalización del NO dentro de las plaquetas<sup>18</sup>. El arGLP-1 exenatida podría atenuar la agregación plaquetaria y la trombosis mediante la activación de la NO-sintasa y la producción del NO endotelial<sup>19</sup>.

Los GLP-1R se localizan en el nodo sinusal del corazón, donde ejercen un efecto cronotrópico positivo incrementando levemente la frecuencia cardíaca (2-3 latidos por minuto)<sup>20,21</sup>. No obstante, los GLP-1R también se encuentran en el endotelio vascular coronario, donde al ser estimulados producen efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular<sup>4,7,20-24</sup>. Los arGLP-1 pueden reducir de 2 a 5 mmHg la presión arterial sistólica, mediante mecanismos aún no bien entendidos que pueden estar relacionados con la vasodilatación, la natriuresis o la pérdida de peso<sup>20-24</sup>.

**Las acciones pleiotrópicas del GLP-1<sub>[7-36 amida]</sub> y su metabolito GLP-1<sub>[9-36 amida]</sub> tienen efectos directos sobre la viabilidad de los cardiomiositos, mejorando la función cardíaca y la vasodilatación<sup>25</sup>, aumentan la producción y biodisponibilidad de NO, y mejoran la vasodilatación y el flujo coronario<sup>4,7,20-25</sup>,** efectos que podrían ser beneficiosos durante la fase aguda de la isquemia cardíaca. El GLP-1<sub>[7-36 amida]</sub> ejerce los efectos cardiovasculares a través de una vía dependiente del GLP-1R, mientras que su metabolito GLP-1<sub>[9-36 amida]</sub> potencia el efecto vasodilatador en las mitocondrias de las células endoteliales, por una vía independiente del GLP-1R<sup>25</sup>. En pacientes con síndrome coronario agudo, los arGLP-1 se han asociado a un leve aumento de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>26-28</sup>. Los arGLP-1 no aumentan el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca ni mejoran significativamente los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP), y se debe

tener en cuenta el ligero incremento del gasto cardíaco debido al leve aumento de la frecuencia cardíaca<sup>24,29,30</sup>. La exenatida mejora la función cardíaca y reduce la rigidez arterial<sup>31</sup>, aunque se asocia con un mayor riesgo de taquiarritmia<sup>30</sup>.

### **Los arGLP-1 también pueden actuar sobre el sistema inmunológico en múltiples tejidos.**

La activación del GLP-1 disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral-α [TNF-α], interleucina-1β [IL-1β], interleucina-6 [IL-6], proteína C-reactiva, molécula de adhesión intercelular [ICAM-1], molécula de citoadhesión vascular [VCAM-1], molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio [E-selectina]) y el activador scavenger de macrófagos inflamatorios SCD163, reduciendo así la inflamación y el riesgo de formación de aterosclerosis<sup>4,11,32,33</sup>.

### **Mecanismos de acción de los arGLP-1 en el sistema neurológico**

El GLP-1 también se produce en el SNC, sobre todo en el tronco del encéfalo, desde donde se transporta por todo el cerebro para desencadenar acciones metabólicas, cardiovasculares y neuroprotectoras. El GLP-1R está presente en las neuronas aferentes vagales y en los núcleos arcuato, paraventricular y posteromedial del hipotálamo.

**Los arGLP-1 se han asociado con una mayor conectividad hipotalámica, región que regula la sensación de saciedad promoviendo efectos anorexígenos,** y controla la homeostasis energética, estimulando la generación de calor en el tejido adiposo marrón en vez de acumular energía, facilitando finalmente la pérdida de peso<sup>34</sup>.

**Los efectos neuroprotectores de los arGLP-1 incluyen la mejora de la función sináptica neuronal y de la angiogénesis con reducción de la apoptosis, protegiendo las neuronas frente al estrés oxidativo,** lo que podría justificar los potenciales beneficios neuroprotectores en enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson y la de Alzheimer<sup>35-38</sup>.

En los accidentes cerebrovasculares, los arGLP-1 se han asociado con aumento del flujo sanguíneo cerebral, reducción de la apoptosis neuronal y de la extensión del infarto, y con efectos antiinflamatorios al reducir el estrés oxidativo, la activación e infiltración microglial, y los marcadores inflamatorios como mieloperoxidasa, interleucinas, TNF- $\alpha$  y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>36,39</sup>.

## Mecanismos de acción de los arGLP-1 en el sistema renal

Aunque los beneficios renales de los arGLP-1 se pueden atribuir a los efectos favorables sobre el control de la glucosa, disminución de la presión arterial y la pérdida de peso, los arGLP-1 también tienen efectos renales directos, ya que los GLP-1R se expresan igualmente en las células endoteliales preglomerulares<sup>40</sup>. También se plantea la existencia de un circuito de retroalimentación entre el tracto gastrointestinal y riñón que podría mejorar la excreción renal de solutos en respuesta a su ingestión<sup>41</sup>.

**El principal efecto fisiológico del GLP-1 en el riñón posiblemente sea reducir la presión glomerular y, en consecuencia, disminuir la pérdida de nutrientes en el filtrado glomerular.** Esto se consigue al disminuir la actividad simpática en el glomérulo por efectos directos sobre el mesangio y el intersticio renal. De esta forma permite aumentar el tiempo necesario para la absorción de nutrientes sin tener que emplear energía y sobrecargar la recaptación de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres a través del túbulito proximal<sup>42</sup>. Esta reducción de la presión intraglomerular tiene un efecto antiproteínúrico que preserva la función renal<sup>42,43</sup>.

Los arGLP-1 muestran efectos renoprotectores al disminuir la hiperfiltración glomerular, albúmina, proteinuria y el estrés oxidativo. Protegen la función renal reduciendo la fibrosis tubulointersticial al disminuir la excreción urinaria

de factores fibrosantes renales como el factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) y el colágeno de tipo IV, los cuales contribuyen a la acumulación de matriz extracelular en pacientes con enfermedad renal diabética (ERD)<sup>42,44</sup>.

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) son modificaciones de proteínas o lípidos transformados por glicación tardía no enzimática como la hemoglobina glicada A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) y la fructosamina, y que se oxidan después del contacto con azúcares de aldosa. La carboximetil-lisina (CML) y la pentosidina son los AGE mejor caracterizados, y se consideran marcadores de riesgo cardiovascular porque inician y desarrollan la disfunción endotelial y el estrés oxidativo en los pacientes con DM2.

El factor nuclear de transcripción kappa B (NF- $\kappa$ B) es una proteína compleja que aumenta la expresión de mediadores inflamatorios como las citoquinas (ICAM-1, VCAM-1, VEGF, IL-6, TNF- $\alpha$ ). La interacción de los AGE con el receptor de los AGE (RAGE) induce la activación del NF- $\kappa$ B a través de múltiples vías de transducción como las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), otras quinasas, y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. La activación de la NADPH oxidasa es el mecanismo principal por el que la interacción AGE-RAGE genera estrés oxidativo. **Los arGLP-1 aumentan la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y activan la proteína quinasa A (PKA) dependiente del cAMP, promoviendo la inhibición de la NADPH oxidasa y, en consecuencia, reduciendo la actividad del NF- $\kappa$ B y la consiguiente generación de citoquinas**, y disminuyendo la inflamación al reducir el estrés oxidativo tubuloglomerular<sup>45</sup>.

Por otra parte, los arGLP-1 activan la vía de señalización del factor de transcripción nuclear eritroide 2 (Nrf2), el cual tiene efectos renoprotectores previniendo el estrés oxidativo. Los arGLP-1 también inhiben las respuestas fibróticas mesangiales y la muerte de las

células mesangiales al reducir la producción de IL-6 y TNF- $\alpha$  inducidas por la interacción AGE-RAGE. Todos estos efectos previenen la pérdida de podocitos y la disfunción mesangial y endotelial<sup>45</sup>.

Asimismo, los arGLP-1 inducen diuresis y natriuresis al aumentar la secreción del péptido natriurético auricular (ANP) e inhibir la actividad del intercambiador 3 de sodio-hidrógeno (NHE3) en el túbulo proximal, incrementando el transporte del sodio tubular distal hacia la mácula densa, lo que daría como resultado una retroalimentación tubuloglomerular con vasoconstricción aferente, reducción del flujo y de la presión intraglomerular, y de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. No todos estos efectos hemodinámicos de los arGLP-1 se han confirmado en los pacientes con ERD, posiblemente debido a sus acciones vasodilatadoras directas dependientes del NO en la arteriola aferente<sup>42,45,46</sup>. Esta vasodilatación mediada por NO mejora la disfunción endotelial glomerular al incrementar los niveles de la sintasa endotelial de NO (eNOS), regulando a la baja la NF- $\kappa$ B y aumentando la fosforilación de eNOS y la producción de NO en las células endoteliales renales<sup>45</sup>.

## Mecanismos de acción de los arGLP-1 en el metabolismo óseo

El GLP-1R se expresa en las células parafoliculares C del tiroides y puede promover la secreción de calcitonina a través una vía mediada por el cAMP. **El GLP-1 podría mejorar la densidad mineral ósea (DMO) al promover la formación ósea, aumentando el número de osteoblastos, e inhibir la resorción ósea, disminuyendo el número de osteoclastos, a través de la vía calcitonina-dependiente<sup>47</sup>.**

Por otra parte, el GLP-1 también promueve la diferenciación de las células madre mesenquimales (MSC) de adipocitos en osteoblastos. La maduración de los osteoclastos está regulada por citocinas derivadas de osteoblastos como la

osteoprotegerina (OPG) y del activador del receptor del ligando del NF- $\kappa$ B (RANKL). La mayoría de los factores que promueven la osteoclastogénesis actúan mejorando la expresión de RANKL en los osteoblastos. El GLP-1 podría unirse al GLP-1R en los osteoblastos aumentando la expresión de OPG y disminuyendo el activador del RANKL<sup>47</sup>.

## Clasificación de los arGLP-1

La exendina-4 es una molécula resistente a la acción de la DPP-4 que se aisló inicialmente de la saliva del lagarto monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). Los arGLP-1 se pueden clasificar según su estructura: derivados de exendina-4 (exenatida y lixisenatida), y análogos del GLP-1 humano (liraglutida, dulaglutida, albiglutida y semaglutida). Estos últimos y la exenatida de liberación prolongada, conservan la bioactividad durante más tiempo debido a que tienen una vida media larga<sup>48</sup>. Las fórmulas empleadas para evitar la acción de la DPP-4 son variadas:

- La **exenatida**<sup>49</sup> impide la actividad proteolítica de la DPP-4 al sustituir la alanina de la exendina-4 por glicina en posición 2. Su secuencia de aminoácidos tiene un 53 % de homología con la del GLP-1 humano<sup>50,51</sup>.
- La **lixisenatida** evita la actividad proteolítica de la DPP-4 mediante un residuo de 6 lisinas unido al C-terminal de la exendina-4. Su secuencia de aminoácidos se solapa parcialmente (50 %) con la del GLP-1 humano<sup>52</sup>.
- La **liraglutida** es un análogo acilado del GLP-1 (97 % de homología) obtenido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*<sup>53</sup>. La liraglutida<sup>1</sup> evita su degradación por la DPP-4, facilitando su unión a la albúmina sérica mediante una sustitución de Ser34Arg y una cadena lateral de ácido graso palmitoil C16 en Lys26.

Tabla 1. Clasificación farmacocinética de los arGLP-1

| arGLP-1                               | VIDA MEDIA | DOSIS           | POSOLOGÍA |
|---------------------------------------|------------|-----------------|-----------|
| <b>CORTA DURACIÓN</b>                 |            |                 |           |
| <b>Exenatida</b> (Byetta®)            | 2,4 h      | 5/10 µg         | 1/12 h    |
| <b>Lixisenatida</b> (Lyxumia®)        | 3 h        | 10/20 µg        | Diaria    |
| <b>Liraglutida</b> (Victoza/Saxenda®) | 13 h       | 0,6/1,2/1,8 mg  | Diaria    |
| <b>LARGA DURACIÓN</b>                 |            |                 |           |
| <b>Exenatida</b> (Bydureon®)          | 4 días     | 2 mg            | Semanal   |
| <b>Dulaglutida</b> (Trulicity®)       | 4,7 días   | 0,75/1,5 mg     | Semanal   |
| <b>Albiglutida</b> (Eperzan®*)        | 5 días     | 30/50 mg        | Semanal   |
| <b>Semaglutida</b> (Ozempic®)         | 1 semana   | 0,25/0,5/1,0 mg | Semanal   |

®Nombre comercial. \*Retirado por motivos comerciales.

- La **dulaglutida** es un análogo del GLP-1 obtenido por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. La molécula consta de dos cadenas idénticas con secuencias de GLP-1 humano modificado (90 % de homología), unidas covalentemente mediante un péptido de unión a un fragmento de cadena pesada de inmunoglobulina G4 humana modificada<sup>54</sup>.
- La **albiglutida** es una proteína de fusión obtenida por tecnología de ADN recombinante que consta de dos copias unidas en tandem de una secuencia de 30 aminoácidos de GLP-1 humano (95 % de homología) dentro de la molécula de albúmina. La sustitución de alanina por glicina evita su escisión por la DPP-4<sup>55</sup>.
- La **semaglutida** es un análogo del GLP-1 humano (94 % de homología) obtenido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Consta de un grupo acilo

con un diácido estérico en Lys26 y un gran espaciador sintético y modificado por la presencia de un ácido alfaaminobutírico en la posición 8, y prolonga su vida media al unirse a la albúmina<sup>56</sup>.

**Los arGLP-1 también se pueden clasificar en dos categorías según el tiempo de la activación del GLP-1R: de corta duración y de larga duración o de liberación prolongada** (Tabla 1). Debido a la interacción con alimentos o fármacos, exenatida y lixisenatida deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la comida o administración de otros fármacos. El vaciamiento gástrico retardado está más fuertemente asociado con arGLP-1 de acción corta, lo que produce mayores efectos sobre la glucosa plasmática posprandial en comparación con los arGLP-1 de acción prolongada, cuyo efecto sobre el vaciamiento gástrico se va perdiendo tras unas semanas de tratamiento por un mecanismo de taquifilaxia.

1. Lovshin J, Drucker D. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:262–9.
2. Bauer PV, Duca FA. Targeting the gastrointestinal tract to treat type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2016;230:R95–113.
3. Wang X, Liu H, Chen J, Qu S. Multiple factors related to the secretion of glucagon-like peptide-1. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:651757.
4. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism.* 2016;24:15–30.
5. Reed J, Bain SC, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Research* 2020;9:239.
6. Graaf C, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: A long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev.* 2016;68:954–1013.
7. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Kerr Saraiva JF. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17:157. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:23.
8. Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SGB. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol.* 2014;171:1114–28.
9. Dhir G, Cusi K. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity and non-alcoholic fatty liver disease: A novel therapeutic option. *J Investig Med.* 2018; 66:7–10.
10. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Gaal LV, Calanna S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:193–203.
11. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017; 136:849–70.
12. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:23–65.
13. Ginsberg HN, Illingworth DR. Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;88:9H–15H.
14. Pang J, Chan DC, Barrett PHR, Watts GF. Postprandial dyslipidaemia and diabetes. mechanistic and therapeutic aspects. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23:303–9.
15. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14:126–36.
16. Voukali M, Kastrinelli I, Stragalinou S, Tasiopoulou D, Paraskevopoulou P, Katsilambros N, et al. Study of post-prandial lipaemia in type 2 diabetes mellitus: exenatide versus liraglutide. *J Diabetes Res.* 2014;2014:304032.
17. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2015;37:225–41.
18. Gaiz A, Mosawy S, Colson N, Singh I. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes. Role of platelet hyperactivity. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:679–86.
19. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016;65:1714–23.
20. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz S-S, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008;117:2340–50.
21. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, 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.
22. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Ravavikar K, Liu J, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes.* 2015; 64:2624–35.
23. Poudyal H. Mechanisms for the cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1. *Acta Physiol.* 2016;216:277–313.
24. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab.* 2017;43:2S13–9.
25. Li J, Zheng J, Wang S, Lau HK, Fathi A, Wang Q. Cardiovascular benefits of native GLP-1 and its metabolites: an indicator for GLP-1-therapy strategies. *Front Physiol.* 2017; 8:15.
26. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:1491–9.
27. Chen WR, Chen YD, Tian F, Yang N, Cheng LQ, Hu SY, et al. Effects of liraglutide on reperfusion injury in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e005146.
28. Chen WR, Shen XQ, Zhang Y, Chen YD, Hu SY, Qian G, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Endocrine.* 2016;52:516–26.
29. Munaf M, Pellicori P, Algar V, Wong K. A meta-analysis of the therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 agonist in heart failure. *Int J Pept.* 2012;2012:249827.

- 30.** Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S. Adverse effects of incretin-based therapies on major cardiovascular and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32:843-57.
- 31.** Scalzo RL, Moreau KL, Ozemek C, Herlache L, McMillin S, Gilligan S, et al. Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:449-55.
- 32.** Daousi C, Pinkney JH, Cleator J, Wilding JP, Ranganath LR. Acute peripheral administration of synthetic human GLP-1 (7-36 amide) decreases circulating IL-6 in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A potential role for GLP-1 in modulation of the diabetic pro-inflammatory state? *Regul Pept.* 2013;183:54-61.
- 33.** Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1-11.
- 34.** Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in the brain-adipocyte axis. *Drugs.* 2017;77:493-503.
- 35.** Maskery MP, Holscher C, Jones SP, Price CI, Strain WD, Watkins CL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41:14-30.
- 36.** Athauda D, Foltyne T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: Mechanisms of action. *Drug Discov Today.* 2016;21:802-18.
- 37.** Wang SY, Wu SL, Chen TC, Chuang CS. Antidiabetic agents for treatment of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:4805.
- 38.** Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, et al. Glucagon-like peptide-1: A focus on neurodegenerative diseases. *Front Neurosci.* 2019;13:1112.
- 39.** Wilkins HM, Swerdlow RH. TNF $\alpha$  in cerebral ischemia: another stroke against you? *J Neurochem.* 2015;132:369-72.
- 40.** Musket MHA, Tonniejck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:605-28.
- 41.** Musket MHA, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:88-103.
- 42.** Sloan LA. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects. *J Diabetes.* 2019;11:938-48.
- 43.** Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation.* 2017;136:1548-59.
- 44.** Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-beta1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35:483-8.
- 45.** Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms. *Front Pharmacol.* 2020;11:967.
- 46.** Musket MHA, Wheeler DC, Heerspink HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:397-412.
- 47.** Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu M. The impact of glucagon-like peptide-1 on bone metabolism and its possible mechanisms. *Front Endocrinol.* 2017;8:98.
- 48.** Rajeev SP, Wilding J. GLP-1 as a target for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:44-9.
- 49.** Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon.* 2012; 59:464-71.
- 50.** Ficha técnica Byetta 2 microgramos solución inyectable en pluma precargada. [consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362001/FT\\_06362001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362001/FT_06362001.html).
- 51.** Ficha técnica Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT\\_111696003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT_111696003.html).
- 52.** Ficha técnica Lyxumia 10 microgramos solución inyectable. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT\\_12811001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT_12811001.html).
- 53.** Ficha técnica Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT\\_115992002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html).
- 54.** Ficha técnica Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956002/FT\\_114956002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956002/FT_114956002.html).
- 55.** Ficha técnica de Eperzan. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf).
- 56.** Ficha técnica Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

# Cap. 2

## Eficacia clínica: control metabólico y efecto sobre otros factores de riesgo cardiovascular

Dr. Ezequiel Arranz Martínez

Médico de familia. Centro de Salud San Blas. Parla, Madrid

Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

La administración exógena del péptido tipo 1 similar al glucacón (GLP-1) produce diversos efectos al activar a los receptores que se expresan en distintos órganos. Así, disminuye los valores de glucemia. Además, GLP-1 aumenta el número de células  $\beta$  pancreáticas (en experimentación animal), reduce el vaciamiento gástrico y regula el apetito a nivel central, todo lo cual influye en la homeostasis de los hidratos de carbono. También se ha demostrado que el GLP-1 modula el sistema cardiovascular y presenta beneficios sobre la tensión arterial (TA), la función endotelial y la inflamación<sup>1</sup> (Figura 1).

Dado que los efectos de los agonistas del péptido tipo 1 similar al glucacón (arGLP-1) sobre la secreción de insulina y glucagón son dependientes de la glucosa, su uso se asocia con un riesgo intrínseco bajo de hipoglucemia, mucho menor que el de la insulina o los secretagogos de la insulina<sup>2</sup>.

Los arGLP-1 pueden clasificarse, según su estructura, en derivados de la exendina y análogos del GLP-1 humano, aunque desde el punto de vista práctico resulta más útil clasificarlos en agonistas de vida media corta y larga. Mientras los primeros generalmente se administran antes de una comida, los arGLP1 de acción prolongada pueden administrarse de forma independiente (Figura 2).

Figura 1. Acción metabólica de los arGLP-1

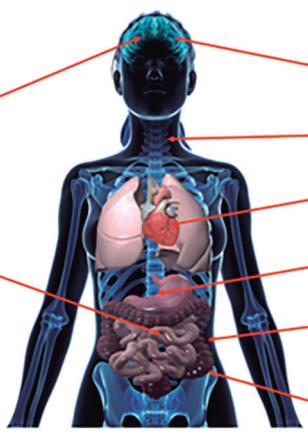
**arGLP-1 es secretado por las:**



Neuronas en el tronco encefálico



Células L intestinales



**El receptor del GLP-1 se expresa en:**

Cerebro

Tiroides

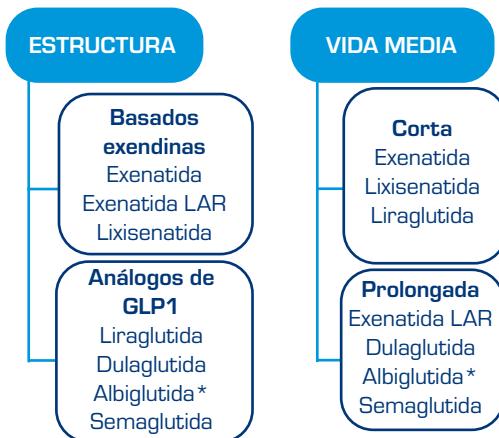
Nodo sinusal y endotelio coronario

Páncreas

Células endoteliales preglomerulares

Tracto gastrointestinal

**Figura 2. Clasificación de los arGLP-1**



\*Actualmente no comercializado

Los arGLP-1 de vida media larga producen una estimulación prolongada del receptor de GLP-1, lo que condiciona un mejor control de la glucemia basal. Los de vida media corta tienen un efecto menos marcado sobre la glucemia en ayunas, pero inducen un descenso más acentuado de la glucemia posprandial, mediado por un retardo en el vaciamiento gástrico y la consiguiente absorción más lenta de glucosa. El efecto sobre el vaciamiento gástrico de los arGLP-1 de vida media larga se pierde tras unas semanas de tratamiento por un mecanismo de taquifilaxia<sup>3</sup>.

## Eficacia clínica: control glucémico

Algunos autores<sup>4</sup> consideran que las diferencias en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> están generadas por la selección de la dosis del medicamento, habitualmente elegida para optimizar el equilibrio entre la eficacia glucémica y los efectos secundarios.

El desarrollo clínico de los arGLP-1 comprende múltiples ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo o comparador activo. Varios de estos ensayos han mostrado superioridad de los arGLP-1 frente a sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) o insulina en el descenso de la HbA<sub>1c</sub> y del peso<sup>5</sup>.

Especialmente relevante es la superioridad o no inferioridad en el control glucémico de los arGLP-1 cuando se comparan con la insulino-terapia basal, incluso con HbA<sub>1c</sub> muy elevadas<sup>6</sup>. Cuando se usa como complemento a la terapia con metformina, los regímenes de insulina y los arGLP-1 fueron los más eficaces para reducir el nivel de HbA<sub>1c</sub><sup>7</sup>.

Dentro de los arGLP-1 de acción corta no parece haber diferencias importantes en la eficacia glucémica<sup>8</sup>. Entre los de acción prolongada, liraglutida presenta mejores resultados comparado con exenatida de aplicación semanal<sup>9</sup> y albигlutida<sup>10</sup>. Cuando estos resultados eran los únicos disponibles, se podía deducir que el paso de una administración diaria a una semanal implicaba un debilitamiento de la eficacia (por ejemplo, debido a posibles fluctuaciones en la exposición al fármaco durante un período de 7 días). Sin embargo, la dulaglutida resultó ser igualmente eficaz en comparación con la liraglutida<sup>11</sup> con respecto a la reducción de HbA<sub>1c</sub>. La semaglutida subcutánea ha demostrado ser superior frente a exenatida semanal<sup>12</sup> y frente a dulaglutida<sup>13</sup>. Dosis altas de semaglutida oral han tenido efectos muy parecidos a la semaglutida subcutánea<sup>14</sup>.

La semaglutida oral en comparación con la liraglutida tuvo efectos similares sobre la HbA<sub>1c</sub> y la glucosa plasmática en ayunas después de 26 semanas, pero tras 52 semanas semaglutida oral fue superior<sup>15</sup>. Un metanálisis de arGLP-1 e iSGLT2, que incluyó 64 ensayos, mostró que la semaglutida era el agente más eficaz para reducir el nivel de HbA<sub>1c</sub>, tanto en pacientes no tratados con fármacos como en aquellos que reciben tratamiento de base con metformina<sup>16</sup>.

En resumen, los valores de HbA<sub>1c</sub> se redujeron significativamente más con los arGLP-1 de acción prolongada (ya que el período nocturno representó un tercio del período de 24 horas), lo que subraya la importancia de controlar la glucosa plasmática en ayunas para lograr un control glucémico aceptable<sup>17</sup>. En los diferentes ensayos

clínicos aleatorios, las proporciones de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7 % al final del estudio fueron: 25–57 % con exenatida, 35–58 % con liraglutida, 25–50 % con lixisenatida, 34–71 % con dulaglutida, 27–73 % con exenatida semanal y 55–79 % con semaglutida<sup>18</sup>.

En los metaanálisis que compararon el tratamiento entre insulina (principalmente insulina basal combinada con agentes orales) y cualquiera de los arGLP-1, se observó una superioridad o no inferioridad de estos en el control glucémico<sup>19,20</sup>. De hecho, cuando se añaden a la insulina basal, la combinación es tan eficaz como un régimen de insulina intensificado (bolo basal) en términos de control de HbA<sub>1c</sub>, pero con un riesgo mucho menor de hipoglucemias y aumento de peso<sup>21</sup>. Por otro lado, a diferencia de la insulina, no requieren titulación de dosis.

Es de destacar que en pacientes con valores muy altos de HbA<sub>1c</sub>, la insulina basal y los arGLP-1 son igualmente efectivos, aunque los sujetos seleccionados por este criterio a menudo no alcanzan los objetivos de HbA<sub>1c</sub><sup>6</sup>.

El hecho de que una combinación de arGLP-1 con insulina basal sea un régimen de tratamiento hipoglucemiante muy eficaz para las etapas avanzadas de la DM2 ha llevado al desarrollo de combinaciones de dosis fijas entre las moléculas de ambos grupos de inyección única diaria: lixisenatida y liraglutida junto a insulina glargina y degludec respectivamente<sup>21,22</sup>.

## Efecto sobre otros factores de riesgo cardiovascular

### Tensión arterial

Los arGLP-1 reducen las cifras de TA, especialmente la sistólica, a las 2–3 semanas del inicio del tratamiento entre 0,8 y 2,6 mmHg, mientras que su impacto sobre la tensión arterial diastólica es

prácticamente nulo en la mayoría de los estudios<sup>23</sup>. Este efecto es independiente del grado de disminución de glucosa y de la pérdida de peso, así como de la acción de otros medicamentos antihipertensivos cuando se utilizan concomitantemente y no provocan bajadas significativas de TA en sujetos normotensos.

En ensayos clínicos más prolongados (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6 y EXSCEL), el tratamiento con arGLP-1 durante 2–3 años también reduce la TA<sup>24</sup>.

Sin embargo, un metanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados mostró que la liraglutida comparada con placebo redujo significativamente la TA sistólica, pero después de un año de tratamiento el efecto dejó de ser significativo<sup>25</sup>.

Las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrolladas en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)<sup>26</sup> recomiendan considerar el efecto de arGLP-1 y los iSGLT2 sobre la TA.

En cuanto a la frecuencia cardíaca, se ha demostrado que los arGLP-1 de acción prolongada causan un aumento más marcado (6–10 latidos por minuto) que los de acción corta (3–4 latidos por minuto)<sup>27</sup>. Con estos últimos el efecto fue transitorio y estuvo presente solo poco después de su administración.

El ensayo FIGHT<sup>28</sup> puso de manifiesto aumentos no significativos de la mortalidad o la hospitalización por insuficiencia cardíaca con el empleo de liraglutida en comparación con placebo en los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida. Por tanto, la evidencia actual disponible no sugiere un daño clínicamente aparente por el aumento de la frecuencia cardíaca observado con estos agentes.

## Lípidos

En varios ensayos los arGLP-1 mejoraron los perfiles de lípidos<sup>29,30</sup>. En un metanálisis que incluyó 35 ensayos clínicos, su uso se asoció con una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total y triglicéridos en comparación con placebo. Los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad (HDL) disminuyeron de manera no significativa en comparación con las tiazolidinedionas<sup>31</sup>. En sujetos con intolerancia a la glucosa o DM2 de inicio reciente, una dosis única de exenatida redujo de forma aguda la elevación posprandial de triglicéridos, apolipoproteína B-48, apolipoproteína C-III, colesterol de lipoproteínas remanentes y triglicéridos de lipoproteínas remanentes. Los niveles totales de apolipoproteína B no se vieron afectados<sup>32</sup>.

Además, dado que los arGLP-1 reducen el apetito y promueven la saciedad, surge la posibilidad de que los cambios en la conducta alimentaria y la pérdida de peso debido a la terapia también mejoren los perfiles de lípidos.

Recientemente se llevó a cabo un análisis *post-hoc* de LEADER que mostró que el beneficio cardiovascular de la liraglutida era independiente del valor basal de colesterol LDL y uso de estatinas, y persistía incluso en el contexto de un perfil lipídico óptimo<sup>33</sup>.

## Peso

Se estima que entre el 50 % y el 80 % de los pacientes con DM2 tienen un índice de masa corporal (IMC) >30 y 25 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>34</sup>. Además, el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta exponencialmente a medida que el IMC se eleva por encima de 25 kg/m<sup>2</sup><sup>35</sup>.

El tratamiento dietético y los cambios en el estilo de vida son pilares fundamentales en el manejo de la obesidad y la DM2, pero con frecuencia los

resultados son pobres y difíciles de mantener en el tiempo<sup>36</sup>. Por otro lado, la mayoría de los medicamentos para el tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 (sulfonilureas, glinidas, glitazonas, insulinas) conducen a un incremento de peso.

La pérdida ponderal mejora la sensibilidad a la insulina, el control glucémico, la TA y el perfil lipídico, y disminuye la necesidad de antidiabéticos en pacientes con DM2.

Todos los arGLP-1 producen una bajada de peso y con un riesgo muy bajo de generar hipoglucemias<sup>37</sup>. Esta reducción se debe a un aumento de la saciedad a través de la modulación de los sistemas neurológico y gastrointestinal, al enlentecimiento del vaciado gástrico<sup>38</sup>, y a un efecto sobre el gasto energético y la termogénesis<sup>39</sup>. El resultado es una pérdida de grasa abdominal y perivisceral, aunque también existe un componente residual en forma de pérdida de masa muscular que debe tenerse en cuenta<sup>40</sup>.

Dos factores a considerar son que la respuesta a la pérdida de peso varía sustancialmente de unos pacientes a otros, probablemente influenciada por el estilo de vida y el tipo de alimentación del paciente, y que deben administrarse continuamente, dado que, tras su interrupción, el peso corporal volverá a los valores iniciales, o al menos cerca de los valores iniciales, en pocos meses<sup>41</sup>.

Si bien varios estudios han demostrado que no hay diferencia entre ellos en la reducción del peso corporal<sup>42,43</sup>, la semaglutida ha emergido como el arGLP-1 más eficaz en el descenso de HbA<sub>1c</sub>, de peso y de la TA en estudios de comparación con otros arGLP-1 de vida media larga<sup>12,13,44</sup>.

Algunos datos sugieren que, aunque la reducción de la HbA<sub>1c</sub> se estabiliza con dosis relativamente más bajas de estos fármacos, dosis más altas pueden ser aún más efectivas para la pérdida de peso, incluso con descensos mayores en pacientes sin DM2<sup>38</sup>. Así, la liraglutida 3 mg diaria es el único arGLP-1 aprobado por la FDA<sup>45</sup> para

el tratamiento de la obesidad, (1,8 mg es la dosis máxima para el tratamiento de la DM2)<sup>46</sup>. Una serie de ensayos clínicos aleatorizados evaluaron la eficacia y seguridad de liraglutida a esas dosis para el control del peso en más de 4000 pacientes sin diabetes con un IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup> o 27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades<sup>47-49</sup>.

La semaglutida también está siendo evaluada como agente de pérdida de peso en sujetos obesos sin diabetes<sup>50-52</sup> a dosis de hasta 0,4 mg por día (es decir, correspondiente a 2,8 frente a 1,0 mg por semana para la DM2). En un ensayo de 52 semanas de duración en personas sin diabetes y un IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>, 957 pacientes fueron aleatorizados para recibir semaglutida (0,05, 0,1, 0,2, 0,3 o 0,4 mg al día), liraglutida (3 mg al día) o placebo, en combinación con dieta y ejercicio. Con semaglutida 0,05–0,4 mg diario se obtuvieron pérdidas de peso significativamente mayores que con placebo en todas las dosis, y más altas que liraglutida (3 mg diarios) en dosis de 0,2 mg por día o más. Semaglutida (0,05 mg al día) y semaglutida (0,4 mg al día) proporcionaron una reducción de peso del 6,8 % y 16,2 %, respectivamente, en comparación con el 8,3 % y el 2,3% obtenido con liraglutida (3 mg diarios) y placebo respectivamente<sup>50</sup>.

La administración y titulación de semaglutida oral no es sencilla. Los pacientes requerirán asesoramiento adicional sobre la ingesta de alimentos

para obtener unos resultados satisfactorios. La optimización de la dosis puede resultar difícil fuera del contexto de un ensayo clínico<sup>53</sup>.

Es de destacar que los pacientes tratados con semaglutida inyectable más insulina basal aún experimentaron una pérdida de peso media de -3,7 kg (semaglutida 0,5 mg) y -6,4 kg (semaglutida 1 mg)<sup>54</sup>.

También se están estudiando dosis de hasta 4,5 mg por semana (frente a un máximo de 1,5 mg para la DM2) de dulaglutida<sup>55,56</sup>.

Liraglutida ha demostrado que administrada a individuos obesos o con un IMC >27 kg/m<sup>2</sup>, hipertensión o dislipemia, después de 160 semanas, reduce el porcentaje de la población con DM2 diagnosticada (2 % versus 6 % del grupo placebo) y prolonga el tiempo hasta la aparición de la misma (2,7 veces mayor en el grupo tratado con liraglutida que en el grupo de control con placebo)<sup>57</sup>. Por lo tanto, la acción agonista basada en GLP-1 puede ser no solo un tratamiento efectivo para la DM2, sino también prevenir o retrasar la manifestación de la enfermedad en individuos en riesgo.

En la Tabla 1 se resumen los efectos sobre el control de la HbA<sub>1c</sub> y peso de los diferentes arGLP-1<sup>58</sup>.

**Tabla 1.** Reducción de HbA<sub>1c</sub> y peso con arGLP1

| FÁRMACO                     | EFICACIA RELATIVA *         |                     |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
|                             | Reducción HbA <sub>1c</sub> | Reducción peso (kg) |
| Exenatida 1/12 horas        | +                           | +                   |
| Lixisenatida 1/24 horas     | +                           | +                   |
| Liraglutida 1/24 horas      | ++                          | ++                  |
| Exenatida 1/semana          | +                           | +                   |
| Dulaglutida 1/semana        | ++                          | ++                  |
| Semaglutida s.c 1/semana    | +++                         | +++                 |
| Semaglutida v.o. 1/24 horas | ++(+)                       | ++(+)               |

\*Datos de ensayos clínicos que evalúan los arGLP-1 en monoterapia o en adición a otros antidiabéticos orales.  
s.c. Subcutáneo.

v.o. Vía oral.

Modificado de Brunton SA, Wysham CH<sup>58</sup>

## **arGLP-1 e importancia de la adherencia terapéutica**

En los últimos años se han publicado varios estudios que demuestran que una aproximación adipocéntrica en el manejo de la DM2 se acompaña de un mayor grado de adherencia terapéutica motivada por horarios más sencillos, menos efectos secundarios hipoglucémicos y una mayor pérdida de peso.

En el estudio SHIELD, los pacientes que perdieron peso tenían mayor adherencia a la medicación que aquellos que lo ganaron<sup>59</sup>, observándose una relación directa entre porcentaje de peso perdido y grado de adherencia al tratamiento.

En un estudio danés se estudiaron las preferencias de las personas con DM2 en relación con varias características relativas al tratamiento. Los pacientes dieron un mayor valor a la pérdida de peso (3–6 kg), seguido de un descenso de 1 punto en la HbA<sub>1c</sub>, estando dispuestos a aceptar el tratamiento inyectable si ello iba asociado a una pérdida de 1,4 kg<sup>60</sup>.

Una revisión *head to head* llegó a conclusiones similares en pacientes tratados con fármacos incretínicos<sup>61</sup>. Incluso la combinación fija de liraglutida e insulina degudec aumentó la adherencia al mejorar el control metabólico sin aumento de peso<sup>62</sup>. Los cuestionarios de calidad de vida relacionados con el grado de satisfacción con el tratamiento y con la pérdida de peso obtienen mejores resultados con arGLP-1 e iSGLT2<sup>63,64</sup>.

Esto puede justificar la brecha entre los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y los obtenidos en los estudios de la vida real. Un estudio que compara la eficacia clínica y la efectividad en el mundo real en la reducción de HbA<sub>1c</sub> con el empleo de arGLP-1 (la HbA<sub>1c</sub> basal osciló entre el 8,34 % y el 8,41 %), mostró que el cambio medio en la HbA<sub>1c</sub> fue del 1,30 % en los ensayos clínicos, pero solo del 0,52 % en los de vida real. Aproximadamente tres cuartas partes de la discrepancia se atribuyeron a las tasas de adherencia de los pacientes, que fueron del 29 % en el análisis del mundo real y del 95 % en los ECA<sup>65</sup>.

## **Consideraciones**

- El uso de los arGLP-1 se asocia con un riesgo intrínseco bajo de hipoglucemias.
- Los arGLP-1 pueden prevenir o retrasar la manifestación de la enfermedad en individuos en riesgo de desarrollar DM2.
- Los arGLP-1 de vida media larga producen un mejor control de la glucemia basal, mientras que los de vida media corta inducen un descenso más acentuado de la glucemia posprandial.
- Una combinación de arGLP-1 con insulina basal es un tratamiento hipoglucemante muy eficaz para las etapas avanzadas de la DM2.
- Los arGLP-1 mejoran otros factores de riesgo cardiovascular como la TA, sobre todo la sistólica, y el perfil lipídico, con reducciones de colesterol LDL y triglicéridos.
- Liraglutida 3 mg una vez al día es el único arGLP-1 aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad.
- Semaglutida ha emergido como el arGLP-1 más eficaz en el descenso de HbA<sub>1c</sub>, de peso y de la TA.
- En los sujetos que toleraron altas dosis de arGLP-1, se evidenciaron reducciones sustancialmente mayores en el peso corporal que con las dosis “convencionales” empleadas para tratar la DM2.
- Una estrategia adipocéntrica puede lograr una pérdida ponderal suficiente que permita optimizar el control glucémico sin hipoglucemias, reducir la TA, mejorar otras comorbilidades relacionadas con la obesidad y, como se observa en los ensayos clínicos, una reducción de la morbilidad.

1. Del Olmo-García MI, Merino-Torres JF. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4020492.
2. Farngren J, Ahrén B. Incretin-based medications (GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors) as a means to avoid hypoglycaemic episodes. *Metabolism.* 2019;99:25-31.
3. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:171-92.
4. Taylor SI. GLP-1 receptor agonists: differentiation within the class. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:83-5.
5. Gorgojo-Martínez JJ. Nuevos fármacos antidiabéticos: avanzando hacia el control integral de la diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2014;31:45-57.
6. Peng XV, Ayyagari R, Lubwama R, Shi L, Price-Haywood EG, Hollander P, Fonseca V. Impact of Simultaneous Versus Sequential Initiation of Basal Insulin and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on HbA1c in Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther.* 2020;11:995-1005.
7. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;173:278-86.
8. Rosenstock J, Racchà D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24 week, randomized, open label, active controlled study (GetGoal X). *Diabetes Care.* 2013;36:2945-51.
9. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381:117-24.
10. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet: Diabetes and Endocrinology.* 2014;2:289-97.
11. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014; 384:1349-57.
12. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258-66.
13. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreasen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology.* 2018;6:275-86.
14. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1460-70.
15. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadawaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019;394:39-50.
16. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1035-46.
17. Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: ¿Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019;181:R211-R234.
18. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: ¿are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35:e3070.
19. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:216-27.
20. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:228-38.
21. Tabák ÁG, Anderson J, Aschner P, Liu M, Saremi A, Stellla P, et al. Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis. *Diabetes Ther.* 2020;11:305-18.
22. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:885-93.
23. Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, Radaelli MG, Disoteo O, Sommese C, et al. Blood pressure control

- in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020;160:105052.
24. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(15):1699–709.
  25. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2019; 19:4.
  26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado 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.
  27. Lorenz M, Lawson F, Owens D, Raccah D, Roy-Duval C, Lehmann A, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:6.
  28. Margulies KB, Hernández AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:500–8.
  29. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lohknygina Y, Buse JB, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
  30. Rondonelli M, Perna S, Astrone P, Grugnetti A, Solerte SB, Guido D. Twenty-four-week effects of liraglutide on body composition, adherence to appetite, and lipid profile in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:407–13.
  31. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2015;37:225–41.
  32. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2010;212:217–22.
  33. Verma S, Leiter LA, Mazer CD, Bain SC, Buse J, Marso S, et al. Liraglutide Reduces Cardiovascular Events and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus Independently of Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Statin Use. *Circulation.* 2018;138:1605–7.
  34. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obes Surg.* 2011;21:351–5.
  35. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994;17:961–9.
  36. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al, Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2013;369:145–54.
  37. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:317–32.
  38. Ottney A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss in adult patients without diabetes. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013;70:2097–103.
  39. Iurii S, Ekaterina S, Koksharova E, Tatevik T, Igor S, Mikhail M, et al. The effects of glucagon-like peptide type 1 (GLP-1) and its analogues in adipose tissue: is there a way to thermogenesis? *Curr Mol Med.* 2020 nov 30.
  40. Chia CW, Egan JM. Incretins in obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1461:104–26.
  41. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020;382:2117–28.
  42. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety on glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:524–36.
  43. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilbsøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:390–403.
  44. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020; 46:100–9.
  45. Deneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States. *Am J Med.* 2016;129, 879e1-e6.
  46. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy.* 2015;35(10): 926–34.
  47. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373:11–22.
  48. Blackman A, G.D. Foster, G. Zammit, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes.* 2016;40:1310–9.

49. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013;37:1443–51.
50. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392:637–49.
51. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23:581–8.
52. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28:1050–61.
53. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EM. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22:10–18.
54. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (sustain 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2291–301.
55. Frias JP, Bonora, E, Nevarez Ruiz LA, Li G, You Z, Milicevic Z, et al. 357-OR: Efficacy and safety of dulaglutide 3 mg and 4.5 mg vs. dulaglutide 1.5 mg: 52-week results from AWARD-11. *Diabetes.* 2020 jun; 69(Supplement 1).
56. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, Bartasova D, Cox DA, Woodward B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21:2048–57.
57. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389:1399–409.
58. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med.* 2020;132(sup2):3–14.
59. Grandy S, Fox KM, Hardy E; SHIELD Study Group. Association of Weight Loss and Medication Adherence Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75:77–82.
60. Bøgelund M, Vilbøll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:2175–83.
61. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:178.
62. Melzer-Cohen C, Chodick G, Naftelberg S, Shehadeh N, Karasik A. Metabolic Control and Adherence to Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using IDegLira in a Real-World Setting. *Diabetes Ther.* 2020;11:185–96.
63. Davies M, Speight J. Patient-reported outcomes in trials of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:882–92.
64. Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:645–50.
65. Carls GS, Tuttle E, Tan RD, Huynh J, Yee J, Edelman SV, et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in realworld use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:1469–78.



# Cap. 3

## Seguridad

Dr. Antonio Ruiz García

Médico de familia. Centro de Salud Universitario Pinto, Madrid  
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

Los arGLP-1 se metabolizan en los tejidos diana por la vía común de las grandes proteínas. Se eliminan principalmente por filtración glomerular, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclaramiento disminuye en pacientes con insuficiencia renal, aunque solo parcialmente debido a su gran tamaño molecular o por su unión no covalente a la albúmina<sup>1</sup>.

Debido a su similitud estructural con el GLP-1 humano, su inmunogenicidad es baja, aunque pueden provocar la formación de anticuerpos inactivadores en el 2-3 % de los pacientes<sup>1</sup>.

Los arGLP-1 de acción prolongada no muestran diferencias en los episodios hipoglucémicos en comparación con el placebo, al cesar su efecto ante concentraciones bajas de glucosa plasmática<sup>2</sup>. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se combinan con insulina o sulfonilureas, por lo que las dosis de estos fármacos deben ajustarse en estos casos<sup>1,3-10</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son de origen gastrointestinal (dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea). Suelen ser de intensidad leve a moderada y

disminuyen durante las primeras semanas de tratamiento. La incidencia de náuseas y vómitos parece ser más alta con los arGLP-1 de acción corta, mientras que la diarrea parece ser más frecuente con los arGLP-1 de acción larga<sup>1,3-12</sup>.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no han concluido sobre una posible relación causal entre los arGLP-1 y la pancreatitis o el cáncer de páncreas, aunque consideran que puede existir un riesgo asociado con la pancreatitis<sup>13</sup>.

Aunque los arGLP-1 se han relacionado con la liberación de calcitonina, no se ha encontrado asociación entre los arGLP-1 y las elevaciones en las concentraciones de calcitonina, ni hay evidencia de que exista una relación causal con los tumores tiroideos o que puedan aumentar el riesgo de cáncer de tiroides<sup>14</sup>.

En general, los arGLP-1 de acción larga parecen estar asociados con una mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección que los arGLP-1 de acción corta<sup>1,3-9,15</sup>.

1. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:317-32.
2. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:23-65.
3. Ficha técnica Byetta 2 microgramos solución inyectable en pluma precargada. [consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362001/FT\\_06362001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362001/FT_06362001.html).
4. Ficha técnica Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT\\_111696003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT_111696003.html).
5. Ficha técnica Lyxumia 10 microgramos solución inyectable. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT\\_12811001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT_12811001.html).
6. Ficha técnica Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT\\_115992002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html).
7. Ficha técnica Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956002/FT\\_114956002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956002/FT_114956002.html).
8. Ficha técnica de Eperzan. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf).
9. Ficha técnica Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada. [Consultado 31 Ene 21]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
10. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani N, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1035-46.
11. Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:35-42.
12. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:102-13.
13. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370:794-6.
14. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care.* 2013;36:S245-52.
15. Dalsgaard NB, Brønden A, Vilsbøll T, Filip K, Knop FK. Cardiovascular safety and benefits of GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:351-63.

# Cap. 4

## Beneficios cardiovasculares de los arGLP-1

Dr. José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos

Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

La morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) son más altas entre personas con diabetes *mellitus* tipo 2 (PDM2), en particular en aquellas con ECV concomitantes, que entre otras poblaciones<sup>1</sup>. El ensayo Steno-2 sugirió que en PDM2 y múltiples factores de riesgo, la intervención conjunta e intensiva sobre todos los factores de riesgo podría reducir a la mitad el riesgo de presentar eventos cardiovasculares y la mortalidad, pudiendo proporcionar hasta 8 años más de expectativa de vida<sup>2</sup>, aunque conocemos que incluso cuando los factores de riesgo son óptimamente controlados, las PDM2 tienen todavía un 21 % más de riesgo de presentar una ECV en comparación con las personas sin diabetes<sup>3</sup>. La preventión de eventos cardiovasculares (eCV) debe ser un objetivo clave en el manejo de las PDM2<sup>4</sup>.

Además de las mejoras en los estilos de vida, la reducción de peso y las terapias que reducen la presión arterial y el colesterol, dos nuevas clases de fármacos antihiperglucemiantes han demostrado reducir el riesgo cardiovascular (RCV) en las personas con diabetes: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y agonistas de los receptores del péptido similar

al glucagón tipo 1 (arGLP-1)<sup>5</sup>. En este apartado vamos a repasar las evidencias existentes sobre los beneficios cardiovasculares encontrados con el empleo de los arGLP-1.

### Ensayos clínicos aleatorizados de seguridad cardiovascular con arGLP-1

La mayor parte de las evidencias que disponemos sobre los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 y los arGLP-1 vienen derivados de la exigencia de las agencias reguladoras del medicamento de realizar estudios de seguridad cardiovascular con todos los nuevos fármacos antihiperglucemiantes con la finalidad de demostrar su seguridad, de tal forma que con su uso no aumente el RCV frente al placebo. Esto ha hecho que en los últimos años se hayan ido publicando diversos ensayos clínicos aleatorizados de seguridad cardiovascular con arGLP-1. Todos ellos incluyen PDM2 tratadas con otros fármacos antihiperglucemiantes, con una media de más de 10 años de evolución de la enfermedad, una HbA<sub>1c</sub> basal de entre 7,3 y

**Tabla 1.** Características basales de los estudios de seguridad cardiovascular realizados con arGLP-1

| ESTUDIO<br>(mediana de seguimiento [años])   | ELIXA <sup>6</sup><br>(2,1 años) | LEADER <sup>8</sup><br>(3,8 años) | SUSTAIN-6 <sup>9</sup><br>(2,1 años)         | EXSCEL <sup>10</sup><br>(3,2 años) | Harmony <sup>12</sup><br>(1,6 años) | REWIND <sup>13</sup><br>(5,4 años) | PIONEER 6 <sup>14</sup><br>(1,3 años)        |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| <b>arGLP1</b>                                | Lixisenatida                     | Liraglutida                       | Semaglutida subcutánea                       | Exenatida semanal                  | Albiglutida                         | Dulaglutida                        | Semaglutida oral                             |
| <b>Comparador</b>                            | Placebo                          | Placebo                           | Placebo                                      | Placebo                            | Placebo                             | Placebo                            | Placebo                                      |
| <b>Número personas incluidas</b>             | 6068                             | 9340                              | 3297   | 14.752                             | 9463                                | 9901                               | 3183   |
| <b>Edad media (años)</b>                     | 59,9                             | 64,2                              | 64,6   | 61,9                               | 64,1                                | 66,2                               | 64   |
| <b>IMC medio (kg/m<sup>2</sup>)</b>          | 30,1                             | 32,5                              | 32,7   | 31,8                               | 32,3                                | 32,3                               | 32,3   |
| <b>HbA1c basal media %</b>                   | 7,7                              | 8,7                               | 8,7  | 8,0                                | 8,7                                 | 7,2                                | 8,2  |
| <b>Duración media de la diabetes</b>         | 9,2                              | 12,8                              | 14,3   | 12                                 | 14,1                                | 10,5                               | 14,7   |
| <b>Enfermedad cardiovascular establecida</b> | 100 %                            | 82 %                              | 83 % (incluye ERC)                           | 73 %                               | 100 %                               | 32 %                               | 84,7 %                                       |
| <b>Diseño ECA</b>                            | No inferioridad y superioridad   | No inferioridad y superioridad    | No inferioridad (límite no inferioridad 1,8) | No inferioridad y superioridad     | No inferioridad y superioridad      | Superioridad                       | No inferioridad (límite no inferioridad 1,8) |

8,7 %, e incluyen en general personas de alto RCV o que directamente tenían una enfermedad cardiovascular establecida o una enfermedad renal crónica (Tabla 1).

A continuación, vamos a repasar los ensayos clínicos aleatorizados de seguridad cardiovascular publicados hasta el momento con arGLP-1. Todos ellos han demostrado la no inferioridad de los arGLP-1 frente a otros fármacos antihiperglucemiantes e incluso alguna molécula de este grupo ha demostrado superioridad en la reducción de eventos cardiovasculares.

### ELIXA (lixisenatida)<sup>6</sup>

Fue el primer estudio publicado de seguridad cardiovascular realizado con arGLP-1. Se evaluaron los efectos del arGLP-1 lixisenatida inyectado una vez al día y añadido a la terapia habitual respecto a la presentación de eventos cardiovasculares. Se incluyeron un total de 6068 PDM2, 69 % varones, 75 % raza blanca, con una edad de  $60,3 \pm 9,7$  años, una duración de la enfermedad de  $9,3 \pm 8,2$  años y un índice de masa corporal (IMC) de  $30,2 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>. Todas las personas incluidas presentaban antecedentes de haber sufrido un

síndrome coronario agudo dentro de los 180 días previos a su inclusión. El criterio de valoración principal fue valorar los efectos sobre la morbilidad en este tipo de pacientes basándose en un objetivo compuesto de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) con cuatro componentes: mortalidad cardiovascular (MCV), infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular no mortales u hospitalización por angina inestable.

Los criterios de valoración principal ocurrieron en el 13,4 % de los pacientes en el grupo de lixisenatida comparado con el 13,2 de los pacientes del grupo placebo. El tratamiento con lixisenatida no fue inferior pero tampoco superior al placebo (*hazard ratio [HR]* 1,02; intervalo de confianza al 95% [IC 95 %], 0,89–1,17;  $p < 0,001$  y  $p = 0,81$ , respectivamente). No existieron diferencias significativas en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR en el grupo de lixisenatida 0,96; IC 95 %, 0,75–1,23) o la tasa de mortalidad (HR 0,94; IC 95 %, 0,78–1,13). Lixisenatida no se asoció con una mayor tasa de eventos adversos graves.

En comparación con otros estudios de seguridad cardiovascular realizados con arGLP-1, este tuvo un breve período de seguimiento (2 años), mayor porcentaje de participantes en terapia con estatinas y un menor cumplimiento terapéutico<sup>7</sup>.

## **LEADER (liraglutida)<sup>8</sup>**

LEADER, a diferencia de ELIXA que incluyó exclusivamente a pacientes con un síndrome coronario agudo, fue diseñado para evaluar el efecto de liraglutida (administración subcutánea de 1,8 mg una vez al día) frente a placebo, en la incidencia de eventos cardiovasculares en PDM2 pertenecientes a dos grupos de alto riesgo: personas  $\geq 50$  años y enfermedad cardiovascular establecida, o  $\geq 60$  años y múltiples factores de riesgo cardiovascular. Las características basales promedio de los pacientes al inicio del estudio fueron: 64,5 % varones, 64 años, duración de la diabetes 13 años,

HbA<sub>1c</sub> 8,7 %, IMC 32,5 kg/m<sup>2</sup>. El objetivo primario del estudio fue la aparición del primer eCV de entre los siguientes: MCV, IAM y/o accidente cerebrovascular no mortales, (MACE-3).

El objetivo primario compuesto del estudio sucedió en menos pacientes del grupo de liraglutida (608 de 4668 pacientes [13,0 %]) que en el grupo placebo (694 de 4672 [14,9 %]) (HR 0,87; IC 95 %, 0,78–0,97;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,01$  para superioridad). La mortalidad por causas cardiovasculares en el grupo de liraglutida (219 pacientes [4,7 %]) fue menor que en el grupo de placebo (278 [6,0 %]) (HR 0,78; IC 95 %, 0,66–0,93;  $p = 0,007$ ). La tasa de la muerte por cualquier causa también fue menor en el grupo de liraglutida (381 pacientes [8,2 %]) que en el grupo de placebo (447 [9,6 %]) (HR 0,85; IC 95 %, 0,74–0,97;  $p = 0,02$ ). Las tasas de IAM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y hospitalización por insuficiencia cardíaca, no fueron significativamente menores en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción de la liraglutida fueron efectos gastrointestinales. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación con la incidencia de pancreatitis.

Este ensayo tuvo un alto porcentaje de pacientes con ECV y presentaba uno de los valores iniciales de HbA<sub>1c</sub> más altos de todos los estudios de seguridad cardiovascular realizados con arGLP-1. Fue el primer estudio que demostró beneficio cardiovascular en pacientes con alto RCV.

## **SUSTAIN-6 (semaglutida subcutánea)<sup>9</sup>**

Se trata del primer estudio publicado de seguridad cardiovascular realizado con un arGLP-1 de administración semanal (semaglutida, 0,5 y 1,0 mg inyección subcutánea). Fue diseñado para evaluar la no inferioridad de semaglutida frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 3297 PDM2 de las que 3232 completaron el estudio con una mediana de seguimiento de 2,1 años.

Hubo similares tasas de abandono en todos los grupos (20 %). El 83 % de las PDM2 incluidas tenían ECV establecida, enfermedad renal crónica (ERC) o ambas; el 59 % de los pacientes presentaban ECV sin incluir ERC. Los participantes tenían una HbA<sub>1c</sub> media de 8,7 % al inicio del estudio. El objetivo primario compuesto del estudio fue la aparición de algún evento incluido en los MACE-3.

El resultado primario ocurrió en 108 de 1648 pacientes (6,6 %) en el grupo de semaglutida y en 146 de 1649 pacientes (8,9 %) en el grupo de placebo (HR 0,74; IC 95 %, 0,58–0,95; p <0,001 para no inferioridad). El IAM no fatal ocurrió en el 2,9 % de las personas que recibían semaglutida y en el 3,9 % del grupo placebo (HR 0,74; IC 95 %, 0,51–1,08; p= 0,12); un accidente cerebrovascular no mortal ocurrió en 1,6 % y 2,7 %, respectivamente (HR 0,61; IC 95 %, 0,38–0,99; p= 0,04). Las muertes de causa cardiovascular fueron similares en ambos grupos. Las tasas de nueva aparición o empeoramiento de la nefropatía fueron inferiores en el grupo de semaglutida, mientras que la aparición de complicaciones de retinopatía (hemorragia vítreo, ceguera, o necesidad de tratamiento con un agente intravítreo o fotocoagulación) fueron significativamente más altos (HR 1,76; IC 95 %, 1,11–2,78; p= 0,02). En el grupo de semaglutida no se presentaron más eventos adversos graves frente a placebo a pesar de que más pacientes interrumpieron el tratamiento, sobre todo debido a problemas gastrointestinales.

Se ha sugerido que el aumento de eventos en relación a la retinopatía diabética pudiera estar relacionado con reducciones relativamente rápidas de los valores de HbA<sub>1c</sub>.

### **EXSCEL (exenatida semanal)<sup>10</sup>**

El estudio fue diseñado para evaluar la no inferioridad en relación a la seguridad y la superioridad respecto a la eficacia del uso de exenatida

de liberación prolongada (inyección subcutánea de 2 mg una vez a la semana) frente a placebo en PDM2. Se incluyeron 14.752 pacientes, con una HbA<sub>1c</sub> media de 8 %, de los cuales el 73,1 % (10.782) habían tenido una ECV previa. Todos fueron seguidos durante un tiempo medio de 3,2 años. El objetivo primario fue un objetivo compuesto por MCV, IAM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (MACE-3).

El objetivo primario ocurrió en 839 de 7356 pacientes (11,4 %; 3,7 eventos por 100 personas-año) en el grupo de exenatida y en 905 de 7396 pacientes (12,2 %; 4,0 eventos por 100 personas-año) en el grupo placebo (HR 0,91; IC 95 %, 0,83–1,00) con el análisis por intención de tratar, lo que indica que exenatida, administrada una vez a la semana, no fue inferior al placebo con respecto a la seguridad (p <0,001 para la no inferioridad), ni superior con respecto a la eficacia (p= 0,06 para la superioridad). Las tasas de MCV, el IAM mortal o no mortal, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y la hospitalización por síndrome coronario agudo, no alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. El riesgo de muerte por cualquier causa fue del 6,9 % en el grupo de exenatida y del 7,9 % del grupo placebo (HR 0,86; IC 95 %, 0,77–0,97), o sea un 14 % inferior. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eventos adversos graves.

Este ensayo no tuvo un período de preinclusión, y, por lo tanto, se observaron una de las tasas más altas de interrupción del medicamento en comparación con los otros estudios. Fue el estudio con arGLP-1 que incluyó más PDM2, pero, aunque la HR favoreció a la exenatida, HR de 0,91, no alcanzó significación estadística; valor de p= 0,06. Los valores medios de HbA<sub>1c</sub> más bajos en comparación con el LEADER pueden haber contribuido a la falta de eficacia cardiovascular observada<sup>11</sup>.

## Harmony (albiglutida)<sup>12</sup>

Publicado en el año 2018, aleatorizó a 9463 PDM2 (4731 en el grupo del albiglutida y 4732 en el grupo placebo). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a personas mayores de 40 años con ECV establecida (coronaria, cerebrovascular, arteriopatía periférica) y en las que la HbA<sub>1c</sub> se encontrara por encima de 7 % (HbA<sub>1c</sub> media 8,7 %). Las personas incluidas se distribuyeron en dos grupos, uno recibió una inyección subcutánea de albiglutida (30–50 mg, según respuesta glucémica y tolerabilidad), mientras que el otro recibió un volumen equivalente de placebo una vez a la semana. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de MACE-3, con la HR y el valor p para el criterio de valoración principal calculado mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con grupo de tratamiento como la única covariable. Se planteó la hipótesis de que albiglutida no sería inferior al placebo para el objetivo primario, que se evaluó por intención de tratar. Si se confirmaba la no inferioridad por un límite superior del IC 95 % para una HR de menos de 1,30, se realizaba la prueba de superioridad que figuraba preespecificada en el diseño del estudio.

El objetivo primario se produjo en 338 (7 %) de 4731 pacientes con una tasa de incidencia de 4,6 eventos por 100 personas-año en el grupo de tratamiento con albiglutida y en 428 (9 %) de 4732 pacientes en el grupo placebo con una tasa de incidencia de 5,9 eventos por 100 personas-año (HR 0,78; IC 95 % 0,68–0,90), lo que indicó que albiglutida fue superior al placebo ( $p <0,0001$  para la no inferioridad;  $p= 0,0006$  para superioridad). El grupo de albiglutida presentó también reducciones estadísticamente significativas en el IAM mortal o no mortal con una HR de 0,75 (IC 95 %, 0,61–0,90,  $p= 0,003$ ). La incidencia de pancreatitis aguda, cáncer de páncreas, carcinoma medular de tiroides y otros efectos adversos graves no diferían entre los dos grupos.

Harmony tuvo el segundo periodo de seguimiento más corto de todos los ensayos aquí comentados, seguramente debido a su diseño por eventos y a que prácticamente el 50 % de los pacientes presentaba un IAM previo, lo que permite la acumulación de los eventos necesarios en un periodo de tiempo más corto. La diferencia de los valores de HbA<sub>1c</sub> entre albiglutida y el grupo control al final del estudio fue del 0,52 %. Esta diferencia pudo contribuir a los resultados del estudio.

## REWIND (dulaglutida)<sup>13</sup>

Mientras que los ensayos anteriores fueron diseñados para mostrar la no inferioridad, el diseño de este estudio buscó la superioridad. Las PDM2 participantes tenían ≥50 años y eCV previos o factores de riesgo cardiovascular. El estudio incluyó un período de preinclusión de 3 semanas para mejorar el cumplimiento. A continuación, los participantes fueron asignados al azar a dulaglutida 1,5 mg o placebo de volumen equivalente. El objetivo primario fue la primera aparición de cualquiera de los siguientes: IAM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte de causa cardiovascular o por causa desconocida. Los resultados se evaluaron por intención de tratar. Se incluyeron un total de 9901 pacientes, la HbA<sub>1c</sub> media fue del 7,2 % y la mediana de seguimiento fue de 5,4 años. De todos los participantes, el 31,5 % tenía ECV previa. El resultado compuesto cardiovascular primario ocurrió en el 12 % de los participantes en el grupo de dulaglutida comparado con el 13,4 % en el grupo placebo (HR 0,88; IC 95 %, 0,79–0,99,  $p= 0,026$ ). En el análisis secundario el accidente cerebrovascular mortal también fue significativamente menor en el grupo de dulaglutida en comparación con placebo (2,7 % frente al 3,5 %, (HR 0,76; IC 95 %, 0,61–0,95;  $p= 0,017$ ). Igualmente se encontró una disminución del resultado renal compuesto definido como: desarrollo de macroalbuminuria, reducción de un 30 % del filtrado glomerular estimado o necesidad de tratamiento

renal sustitutivo, en el grupo de dulaglutida en comparación con el de control (17,1 % frente al 19,6 %, HR 0,85; IC 95 %, 0,77–0,93; p= 0,0004). No hubo diferencia en cuanto a los resultados oculares, ni en la tasa de efectos adversos graves.

Este estudio fue marcadamente diferente de los ensayos de seguridad cardiovascular anteriores. Fue el ensayo más largo realizado con arGLP-1, con la población de menor riesgo, solo el 32 % de los participantes presentaban una ECV y la HbA<sub>1c</sub> media de las PDM2 incluidas en el estudio fue la más baja de todos ellos, mostrando una reducción del riesgo relativo del 12 % en el compuesto cardiovascular primario. Este beneficio se detecta por igual en prevención primaria y prevención secundaria.

### PIONEER 6 (semaglutida oral)<sup>14</sup>

Se trata del estudio más recientemente publicado. Los participantes tenían una edad de ≥50 años con enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica o bien ≥60 años con factores de RCV. Un total de 3183 PDM2 (84,7 % con enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica) y una media de HbA<sub>1c</sub> del 8,2 %, fueron asignados al azar para recibir, además de su tratamiento habitual, semaglutida oral 14 mg una vez al día o placebo. El seguimiento medio fue de 15,9 meses. El objetivo compuesto primario fue el MACE-3.

Los eCV ocurrieron en 61 de 1591 pacientes (3,8 %) en el grupo de semaglutida oral y 76 de 1592 (4,8 %) en el grupo de placebo (HR 0,79; IC 95 % 0,57–1,11; p <0,001 para no inferioridad). Los resultados de los distintos componentes fueron los siguientes: muerte por causa cardiovascular, 15 de 1591 pacientes (0,9 %) en el grupo de semaglutida oral y 30 de 1592 (1,9 %) en el grupo de placebo (HR 0,49; IC 95 % 0,27–0,92); infarto de miocardio no mortal, 37 (2,3 %) y 31 (1,9 %), respectivamente (HR 1,18; IC 95 % 0,73–1,90); y accidente cerebrovascular no mortal, 12 (0,8 %) y 16 (1,0 %), respectivamente

(HR 0,74; IC 95 % 0,35–1,57). La mortalidad por cualquier causa fue de 23 (1,4 %) en el grupo de semaglutida oral y 45 (2,8 %) en el grupo placebo (HR 0,51; IC 95 % 0,31–0,84). La discontinuidad por efectos gastrointestinales adversos fue mayor con semaglutida oral.

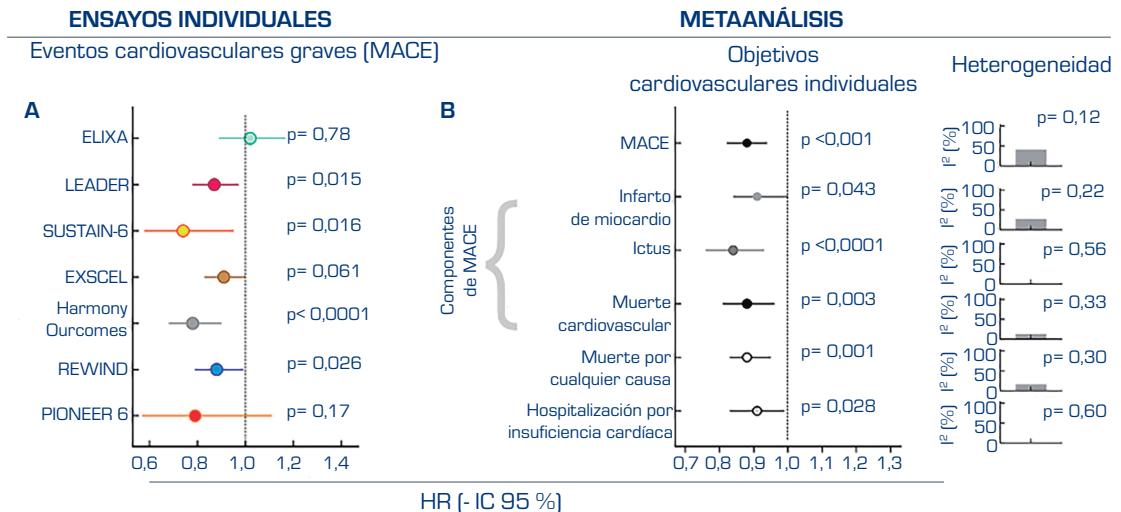
Dado el hallazgo de un aumento de eventos de retinopatía en SUSTAIN-6 con semaglutida inyectable, los participantes con retinopatía proliferativa o maculopatía fueron excluidos de este estudio.

### Beneficios cardiovasculares de los arGLP-1

Aparte de los ensayos clínicos antes comentados, se han publicado recientemente diversos metaanálisis<sup>15–19</sup> que confirman las ventajas cardiovasculares de los arGLP-1. Si bien los ensayos de resultados cardiovasculares individuales no tienen el poder estadístico suficiente para evaluar un eCV único, aunque sí un resultado final compuesto como MACE, los metaanálisis al combinar los resultados de todos los ensayos individuales han proporcionado información de que los eCV posiblemente se puedan prevenir mediante el tratamiento de las PDM2 con arGLP-1, sobre todo en personas con alto RCV como las incluidas en los estudios. En la Figura 1 se pueden observar los resultados cardiovasculares tanto de los estudios realizados con arGLP-1 respecto al MACE, como los resultados individualizados basados en el metaanálisis de Kristensen, *et al*<sup>17</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados con arGLP-1 y comentados anteriormente en los que liraglutida, semaglutida subcutánea, albiglutida y dulaglutida han demostrado producir reducciones significativas de los eventos cardiovasculares graves (Tabla 2), han transformado las pautas del abordaje farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 cambiando las recomendaciones de tratamiento de las guías de práctica clínica.

**Figura 1.** Resultados de estudios de variables cardiovasculares que comparan los arGLP-1 con placebo en un contexto de atención estándar



(A) Reducción de los principales efectos adversos cardiovasculares: eventos (MACE: tiempo hasta el primer evento) en ensayos clínicos individuales publicados. (B) Resultados del metanálisis de Kristensen, *et al*<sup>17</sup>, que analiza varios criterios de valoración cardiovasculares en todos los ensayos clínicos que se muestran en el panel A. Los resultados del metanálisis se complementan con valores que indican la heterogeneidad del análisis de los criterios de valoración individuales. Tomada de referencia bibliográfica<sup>20</sup>

**Tabla 2.** Tasas de eventos cardiovasculares en los estudios de seguridad cardiovascular realizados con arGLP-1

|                                | ELIXA <sup>6</sup>       | LEADER <sup>8</sup>      | SUSTAIN 6 <sup>9</sup>   | EXSCEL <sup>10</sup>     | Harmony <sup>12</sup>    | REWIND <sup>13</sup>     | PIONEER 6 <sup>14</sup>  |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| arGLP1                         | Lixisenatida             | Liraglutida              | Semaglutida subcutánea   | Exenatida semanal        | Albiglutida              | Dulaglutida              | Semaglutida oral         |
| MACE*                          | <b>1,02</b><br>0,89-1,17 | <b>0,87</b><br>0,78-0,97 | <b>0,74</b><br>0,58-0,95 | <b>0,91</b><br>0,83-1,00 | <b>0,78</b><br>0,68-0,90 | <b>0,88</b><br>0,79-0,99 | <b>0,79</b><br>0,57-1,11 |
| Mortalidad CV                  | <b>0,98</b><br>0,78-1,22 | <b>0,78</b><br>0,66-0,93 | <b>0,98</b><br>0,65-1,48 | <b>0,88</b><br>0,76-1,02 | <b>0,93</b><br>0,73-1,19 | <b>0,91</b><br>0,78-1,06 | <b>0,49</b><br>0,27-0,92 |
| IAM no fatal                   | <b>1,03</b><br>0,87-1,22 | <b>0,88</b><br>0,75-1,03 | <b>0,74</b><br>0,51-1,08 | <b>0,97</b><br>0,85-1,10 | <b>0,75</b><br>0,61-0,90 | <b>0,96</b><br>0,79-1,16 | <b>1,18</b><br>0,73-1,90 |
| Ictus no fatal                 | <b>1,12</b><br>0,79-1,58 | <b>0,89</b><br>0,72-1,11 | <b>0,61</b><br>0,38-0,99 | <b>0,85</b><br>0,70-1,03 | <b>0,86</b><br>0,66-1,14 | <b>0,76</b><br>0,61-0,95 | <b>0,74</b><br>0,35-1,57 |
| Hospitalización por IC         | <b>0,96</b><br>0,75-1,23 | <b>0,87</b><br>0,73-1,05 | <b>1,11</b><br>0,77-1,61 | <b>0,94</b><br>0,78-1,13 | <b>0,85</b><br>0,70-1,04 | <b>0,93</b><br>0,77-1,12 | <b>0,86</b><br>0,48-1,55 |
| Mortalidad por cualquier causa | <b>0,94</b><br>0,78-1,13 | <b>0,85</b><br>0,74-0,97 | <b>1,05</b><br>0,74-1,50 | <b>0,86</b><br>0,77-0,97 | <b>0,95</b><br>0,79-1,16 | <b>0,90</b><br>0,80-1,01 | <b>0,51</b><br>0,31-0,84 |

\*El estudio ELIXA tuvo como objetivo el tiempo en primer evento de MCV o IAM no mortal o ictus no mortal u hospitalización por angina inestable (MACE-4). Todos los demás estudios tuvieron como objetivo primario el MACE-3: tiempo en primer evento de MCV o IAM no mortal o ictus no mortal.

1. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:1720–32.
2. Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59:2298–307.
3. Wright AK, Suarez-Ortega MF, Read SH, Kontopantelis E, Buchan I, Emsley R, et al. Risk Factor Control and Cardiovascular Event Risk in People With Type 2 Diabetes in Primary and Secondary Prevention Settings. *Circulation.* 2020;142:1925–36.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado 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.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669–701.
6. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
7. Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J.* 2020;96:156–161.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
10. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
11. Pantalone KM, Munir K, Hasenour CM, Atisso CM, Varnado OJ, Maldonado JM, et al. Cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A comparison of study designs, populations and results. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:2209–26.
12. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, 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;392:1519–29.
13. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30.
14. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51.
15. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtho RHM, 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;139:2022–31.
16. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:2576–80.
17. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, 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 Endocrinology.* 2019;7:776–85.
18. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:1106–14.
19. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Lin JH, Wei XB, Huang H. GLP-1RAs and SGLT2is Reduce Cardiovascular Events Independent of Reductions of Systolic Blood Pressure and Body Weight: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *Diabetes Ther.* 2020; 11:2429–40.
20. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art. *Mol Metab.* 2020;10:1102.

# Cap. 5

## Combinación de los arGLP-1 con otros antidiabéticos. Consideraciones prácticas

Dra. M<sup>a</sup> Paz Pérez Unanua

Médico de familia. Centro de Salud Dr. Castroviejo. Madrid

Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

### Papel de los arGLP-1 en terapia combinada

En el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se recomienda añadir fármacos de manera secuencial cuando no es posible el control glucémico con modificaciones de estilo de vida y monoterapia; incluso algunas guías de práctica clínica recomiendan comenzar con doble terapia desde el momento del diagnóstico en caso de que el valor de la HbA<sub>1c</sub> se encuentre entre 7,5 % y 9 %. Si no se alcanzan los objetivos de control metabólico a pesar de la doble terapia, en la tercera línea de tratamiento se añade un tercer fármaco o se inicia insulinoterapia, si bien los agonistas del receptor de GLP1 (arGLP-1) se consideran el primer inyectable a emplear en lugar de la insulina<sup>1</sup>.

En la segunda línea de tratamiento, después de la metformina, la elección del fármaco se realizará de manera individualizada y teniendo en cuenta las características del paciente y el momento evolutivo de la enfermedad. En cuanto a eficacia, los arGLP-1, las sulfonilureas y la insulina son los más potentes para reducir la HbA<sub>1c</sub>, las tiazolidindionas, los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP-4), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y arGLP-1

los de menor riesgo de hipoglucemia y arGLP-1 e iSGLT2 producen pérdida de peso.

Los arGLP-1, además de su eficacia reduciendo la HbA<sub>1c</sub>, tienen efectos favorables sobre otros factores de riesgo cardiovascular y, excepto con iDPP-4, se pueden asociar con cualquier antihiperglucemiante, lo que hace muy interesante su utilización en terapia combinada.

Se pueden emplear en doble o triple terapia, con metformina, sulfonilureas, pioglitazona, iSGLT2 e insulina. Su eficacia y seguridad ha sido evaluada en más de 400 ensayos clínicos y 70 metaanálisis, tanto durante el desarrollo clínico de los fármacos como en estudios en vida real<sup>2</sup>.

### arGLP-1 + metformina

Según la mayoría de las guías clínicas, los arGLP-1 son tratamiento de elección en terapia combinada tras el fracaso de la primera línea de tratamiento (modificaciones del estilo de vida y metformina) en pacientes con alto riesgo cardiovascular, enfermedad arteriosclerótica establecida, enfermedad renal y obesidad. Actualmente, los arGLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado son liraglutida, dulaglutida y semaglutida.

En los pacientes con obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) no adecuadamente controlados con dieta y ejercicio y en tratamiento con metformina, si no se consigue alcanzar los objetivos de control glucémico y la pérdida de peso es una prioridad, los arGLP-1 son de elección en segundo escalón después de metformina.

Hay ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de los distintos arGLP-1 asociados a metformina. La mayoría de las personas tratadas con esta asociación alcanzaron valores de  $\text{HbA}_{1c} < 7\%$  sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso. La combinación arGLP-1-metformina consigue una disminución de  $\text{HbA}_{1c}$  mayor que la combinación de metformina con otros fármacos orales como iDPP-4, iSGLT2 o pioglitazona y similar al tratamiento con sulfonilureas o insulina<sup>3-10</sup>.

Las ventajas de esta combinación son, además de un mejor control glucémico, la pérdida de peso y los beneficios cardiovasculares añadidos de los arGLP-1. La desventaja, independientemente del precio, es que, de momento, son fármacos inyectables, si bien es cierto que, los dispositivos actuales y la administración semanal favorecen el cumplimiento y la mayoría de los pacientes están satisfechos con el tratamiento.

## **arGLP-1 + sulfonilureas**

Los arGLP-1 añadidos a sulfonilureas, con o sin metformina, favorecen un mejor control glucémico y permiten, en ocasiones, disminuir o suspender el tratamiento con sulfonilureas. No inducen hipoglucemias, pero cuando se asocian a fármacos que pueden producirlas (sulfonilureas y/o insulina) se recomienda ajustar la dosis de estos. En este caso se debe reducir la dosis de sulfonilureas a la mitad para disminuir el riesgo de hipoglucemias.

Varios ensayos han evaluado la combinación arGLP-1 + sulfonilureas y se ha observado que

los arGLP-1 con sulfonilureas o con sulfonilureas-metformina disminuyen la  $\text{HbA}_{1c}$ , la glucemia basal y consiguen una pérdida de peso a diferencia de lo que ocurre si la intensificación del tratamiento se realiza con iDPP-4, pioglitazona o insulina. La combinación arGLP-1 + sulfonilureas con o sin metformina consigue que casi un 60 % de los pacientes alcancen valores de  $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ , con menos episodios de hipoglucemia que la combinación de insulina-sulfonilureas con metformina y sin ganancia de peso<sup>11,12</sup>.

## **arGLP-1 + iDPP-4**

Los iDPP-4 y los arGLP-1 comparten el mismo mecanismo de acción basado en el efecto incretina. Sin embargo, el efecto incretina de los arGLP-1 es más potente, consiguen mayores descensos de  $\text{HbA}_{1c}$  y tienen efectos beneficiosos sobre el peso y a nivel cardiovascular. La asociación de ambos grupos terapéuticos no tiene sentido, ya que no aporta ningún beneficio adicional al paciente, por tanto, cuando se inicia tratamiento con arGLP-1, si el paciente estuviera tomando un iDPP-4 se tendría que retirar.

## **arGLP-1 + tiazolidindionas**

Los arGLP-1 mejoran la función de la célula beta y la pioglitazona aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la grasa visceral, no produce hipoglucemias y tiene un efecto sobre el control glucémico mantenido en el tiempo. La combinación arGLP-1 + pioglitazona en pacientes con hígado graso y resistencia a la insulina debe ser tenida en cuenta. La pioglitazona también ha demostrado beneficios cardiovasculares, al disminuir eventos cardiovasculares graves e ictus, sin embargo, existe riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca, estando contraindicada en pacientes con edemas e insuficiencia cardíaca. Otros efectos adversos que se han notificado asociados al empleo de pioglitazona son el riesgo de fracturas óseas y cáncer de vejiga.

La adición de un arGLP-1 en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y pioglitazona, consigue mejorar el control glucémico frente a placebo<sup>14</sup>. La combinación de pioglitazona y arGLP-1 es una alternativa eficaz a la insulina en personas con DM2 (PDM2) mal controladas tratadas con la asociación metformina y sulfonilureas, pues se consigue un descenso mayor de la HbA<sub>1c</sub>, menor tasa de hipoglucemias y menor aumento de peso que con la insulina basal.

## **arGLP-1 + iSGLT2**

La triada metformina + arGLP-1 + iSGLT2 es una asociación muy interesante en el tratamiento de las personas con DM2, obesidad y alto riesgo cardiovascular, tienen mecanismos de acción sinérgicos y complementarios que podrían corregir, en teoría, al menos siete de los ocho componentes del octeto ominoso<sup>15</sup>. Los arGLP-1 disminuyen la glucemia estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón por las células pancreáticas (mecanismo dependiente de insulina) y los iSGLT2 favorecen la eliminación renal de glucosa (mecanismo independiente de insulina), este efecto es independiente de la función de la célula beta y del tiempo de evolución de la DM2. Ambos grupos terapéuticos reducen peso corporal y presión arterial y algunas moléculas han demostrado efectos cardiovasculares y renales beneficiosos (EMPAREG<sup>16</sup>, DECLARE<sup>17</sup>, CREDENCE<sup>18</sup>, LEADER<sup>19</sup>, SUSTAIN-6<sup>20</sup>, REWIND<sup>21</sup>).

La pérdida de peso se debe tanto a la pérdida de calorías causada por la glucosuria inducida por los iSGLT2 como a la disminución del apetito y el retraso del vaciamiento gástrico que provocan los arGLP-1. No solo se pierde peso, también masa grasa, grasa subcutánea y grasa visceral con reducción del hígado graso y mejoría de la resistencia insulínica<sup>22</sup>. Esta combinación arGLP-1 + iSGLT2 proporciona protección cardiorrenal mediante mecanismos hemodinámicos a corto plazo (iSGLT2) y antiaterogénicos y anitinflamatorios a largo plazo (arGLP-1)<sup>23</sup>. Se trata de una

asociación segura y bien tolerada. Los principales efectos adversos de los arGLP-1 son gastrointestinales y de los iSGLT2 las infecciones genitourinarias, sin que aumente la incidencia de estas complicaciones cuando se emplean juntos. El riesgo de hipoglucemias con esta combinación es bajo.

En cuanto al control glucémico, la terapia combinada arGLP-1 + iSGLT2 fue superior que cualquiera de los fármacos en monoterapia, con un descenso de la HbA<sub>1c</sub> de hasta -2 %, mayor reducción de glucemia basal y posprandial y un porcentaje más elevado de pacientes que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> <7,0 % y una pérdida ponderal del 5 % o más, así como mayores reducciones de la presión arterial sistólica. El porcentaje de eventos adversos fue similar en todos los grupos<sup>24,25</sup>.

En estudios de vida real también se han analizado los beneficios de esta combinación y la adición secuencial de iSGLT2 en pacientes tratados con arGLP-1 y se ha confirmado una disminución significativa de la HbA<sub>1c</sub>, peso corporal y presión arterial sistólica<sup>26</sup>. En un metaanálisis recientemente publicado se muestra que los beneficios absolutos de esta asociación, en cuanto a disminución de mortalidad cardiovascular, dependen fundamentalmente del perfil de riesgo de los pacientes; a mayor riesgo, mayor beneficio<sup>27</sup>.

## **arGLP-1 + insulina**

La combinación de arGLP-1 e insulina basal es una buena estrategia a la hora de intensificar el tratamiento de la DM2.

En pacientes que no logren un control glucémico adecuado con insulina basal e hipoglucemiantes orales añadir un arGLP-1 a la insulina basal es tan eficaz como añadir múltiples dosis de insulina prandial de acción rápida<sup>28</sup>. Esta pauta comparada con una pauta bolo basal (insulina basal y una dosis de insulina rápida en cada comida) consiguió una disminución similar de HbA<sub>1c</sub> con una reducción del peso corporal y menor

número de hipoglucemias en los pacientes que habían recibido el arGLP-1. Las necesidades de insulina basal también fueron menores en estos pacientes<sup>28</sup>.

De esta forma, el tratamiento se simplifica a la vez que se reduce el riesgo de hipoglucemia y los efectos secundarios ligados a la insulina, el número de pinchazos, de autoanálisis y el consumo de tiras reactivas. Los efectos adversos gastrointestinales, principalmente náuseas, fueron más frecuentes con arGLP-1 que con insulina.

La combinación arGLP-1 + insulina resulta útil en personas obesas en las que añadir insulina prandial o subir la dosis de insulina basal podría incrementar el peso, en pacientes con riesgo o antecedentes de hipoglucemias graves, en personas que rechazan tratamientos con múltiples dosis de insulina o en aquellas con enfermedad cardiovascular establecida o alto RCV.

La mejora en la función de la célula beta y la pérdida de peso o disminución de la ingesta asociada a los arGLP-1, disminuyen las necesidades de insulina, por lo que se debe ajustar la dosis. En pacientes con HbA<sub>1c</sub> <8 % se recomienda reducir un 20 % la dosis.

Las combinaciones fijas (dosis premezcladas de insulina basal/arGLP-1, insulina degludec y liraglutida/insulina glargina y lixisenatida) y flexibles mejoraron de manera similar el control de la glucosa, pero la reducción del peso corporal fue significativamente mayor con la combinación flexible, pues permite utilizar dosis mayores del arGLP-1 y menores de insulina<sup>29</sup>.

## Balance coste-efectividad arGLP-1

Uno de los principales inconvenientes para la utilización de los arGLP-1 es el precio. El coste farmacéutico y la sostenibilidad del sistema es el argumento principal de los gestores sanitarios.

El desbancar a las sulfonilureas del primer puesto como fármaco más coste-efectivo en el tratamiento de segunda línea en la DM2 es muy difícil por el bajo precio que tienen y su potencia hipergluceminante. A pesar de incluir otras ventajas como la pérdida de peso, sería necesario reducir al menos un 60 % el precio actual de los arGLP-1 para superarlas<sup>30</sup>.

Los costes directos e indirectos de la diabetes se incrementan más de un tercio en el caso de las personas con diabetes y obesidad respecto a las personas sin obesidad. Un tercio del coste total de la DM2 corresponde a la hospitalización, y las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan el 40 % del gasto sanitario de hospitalización anual total en la DM2. Pero el coste de las complicaciones va más allá del tratamiento agudo. La aparición de complicaciones implica incremento de los costes en años sucesivos, de tal forma que las PDM2 y ECV suponen un coste 82 % superior al de las PDM2 sin ECV. Por otra parte, el coste de la ECV en el paciente con diabetes es sensiblemente superior que en individuos sin diabetes<sup>31,32</sup>.

En recientes estudios de coste-efectividad de los arGLP-1 se demuestra que mejoras objetivables a corto plazo en cuanto al control glucémico y pérdida de peso, por ejemplo, producen beneficios a largo plazo, pues al evitar complicaciones relacionadas con la diabetes se ahoran costes a largo plazo.

La reducción del riesgo cardiovascular tiene como resultado una disminución en la incidencia y retraso en la aparición de las complicaciones relacionadas con la diabetes con un aumento de la esperanza de vida y de años de vida ajustados por calidad. Por otra parte, los arGLP-1 permiten con un coste menor a corto plazo alcanzar en un mayor número de pacientes el objetivo compuesto de disminución de la HbA<sub>1c</sub>, sin hipoglucemias y con pérdida de peso<sup>33-35</sup>.

La eficacia de los arGLP-1 y los beneficios cardiovasculares son claros y están ampliamente demostrados. Muchas PDM2 se beneficiarían de

incluir un arGLP-1 en su tratamiento, afirmando, sin lugar a dudas, que el valor de un fármaco va más allá de su precio.

## Conclusiones

- La combinación arGLP-1-metformina es tratamiento de elección en pacientes con alto riesgo cardiovascular, enfermedad arteriosclerótica establecida, enfermedad renal y obesidad.
- Cuando los arGLP-1 se asocian a sulfonilureas y/o insulina, es necesario ajustar la dosis de estos para disminuir el riesgo de hipoglucemias.
- La triada metformina + arGLP-1 + iSGLT2, con mecanismos de acción sinérgicos y complementarios, es una asociación muy interesante en el tratamiento de las personas con DM2, obesidad y alto riesgo cardiovascular.
- La combinación de arGLP-1 e insulina basal es una buena estrategia para intensificar el tratamiento de la DM2.
- Los arGLP-1 deberían formar parte del arsenal terapéutico del médico de familia de forma prioritaria en pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular.

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S111–124.
2. Domingo Orozco-Beltrán D y Artola-Menéndez S. Eficacia clínica. Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2. Disponible en: <https://e-documentos-semfyc.es/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/21/3/2018> ISBN: 978-84-15037-74-3.
3. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092–100.
4. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32:84–90.
5. Bergenstal R, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once-weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:431–9.
6. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010;375:1447–56.
7. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384:1349–57.
8. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:849–58.
9. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:341–54.
10. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreasen C, Navarria A, et al. SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275–86.
11. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2046–55.
12. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258–66.
13. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e013927.
14. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014; 37:2159–67.
15. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1353–62.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;26; 373:2117–28.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57.
18. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137:323–34.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–144.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30.

22. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1020–31.
23. Matta-Herrera GJ, Ballesteros-Alarcón LM, Ramírez-Rincón A. Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos? *Med Int Méx.* 2018;34:601–13.
24. Jabbar SA, Frías JP, Hardy E, Ahmed A, Wang H, Öhman P, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:2136–46.
25. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:370–81.
26. Fadini GP, Sciannameo V, Franzetti I, Bottigliengo D, D'Angelo P, Vinci C, et al. Similar effectiveness of dapagliflozin and GLP-1 receptor agonists concerning combined endpoints in routine clinical practice: a multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1886–94.
27. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573.
28. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet.* 2015;385:2057–66.
29. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care.* 2014;37:2926–33.
30. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017 Sep. PMID: 30325623.
31. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Albad A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAI: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in diabetes). *Av Diabetol.* 2013;29:182–9.
32. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ.* 2016; 17:1001–10.
33. Gorgojo-Martínez JJ, Malkin SJP, Martín V, Hallén N, Hunt B. Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin. *J Med Econ.* 2020;23:193–203.
34. Vidal J, Malkin SJP, Hunt B, Martín V, Hallén N, Javier Ortega F. The Short-Term Cost-Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Sitagliptin and Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes: A Cost of Control Analysis in Spain. *Diabetes Ther.* 2020;11:509–21.
35. Martín V, Vidal J, Malkin SJP, Hallén N, Hunt B. Evaluation of the Long-Term Cost-Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide and Sitagliptin in the Spanish Setting. *Adv Ther.* 2020;37:4427–45.



# Cap. 6

## arGLP-1 en el tratamiento de la DM2. Posicionamiento en las guías de práctica clínica

Dra. Margarita Alonso Fernández

Médico de familia. Centro de Salud La Ería, Oviedo. Asturias

Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

En los últimos años se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) originado por la aparición de grupos terapéuticos, como los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (arGLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2), que, más allá de reducir la hiperglucemia, producen beneficios cardiovasculares y renales<sup>1-8</sup>, ofreciendo alternativas terapéuticas más adecuadas a las características de cada paciente.

Como consecuencia, las guías de práctica clínica y algoritmos de tratamiento de las sociedades científicas van adaptando las recomendaciones a los nuevos hallazgos científicos. Esta permanente revisión requiere un esfuerzo por parte de los profesionales sanitarios para mantener actualizados los conocimientos sobre el manejo de la diabetes, a la vez que implica el reto de identificar el tratamiento más conveniente para cada paciente.

La metformina (MET) sigue siendo, salvo intolerancia o contraindicación, la primera opción de tratamiento farmacológico en las personas con diabetes tipo 2 (PDM2)<sup>9-15</sup>, pero el momento de asociar un segundo fármaco y los criterios de selección del mismo han variado en los últimos años.

En general, la tendencia actual de las guías es incorporar los condicionantes clínicos como enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia cardíaca (IC) ... como factores principales a tener en cuenta en la selección del segundo antidiabético, aunque existe cierta discrepancia a la hora de considerar si en pacientes con las complicaciones mencionadas el uso tanto de arGLP-1 como de iSGLT2 debe ser independiente del control glucémico<sup>10-12,16,17</sup> o si deben utilizarse tras el tratamiento en monoterapia con MET cuando el objetivo glucémico no se ha alcanzado<sup>15</sup>.

Las guías de prevención cardiovascular también han reflejado los beneficios cardiovasculares observados con los arGLP-1 y los iSGLT2, de esta forma, las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC)<sup>16</sup> y del *American College of Cardiology* (ACC)<sup>17</sup> recomiendan su utilización en PDM2 y ECV establecida o de muy alto RCV independientemente del nivel glucémico o del tratamiento previo con metformina.

El objetivo de este capítulo es revisar el posicionamiento actual de los arGLP-1 en las guías de práctica clínica y algoritmos de tratamiento de la DM2 más utilizados en nuestro medio.

## **American Diabetes Association (ADA) y European Association for the Study of Diabetes (EASD)**

El consenso de la *American Diabetes Association* (ADA) y *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)<sup>9</sup> sobre el manejo de la hiperglucemia en DM2 publicado en 2018 plantea un enfoque centrado en el paciente y la necesidad de personalizar el tratamiento en función de la presencia de complicaciones y/o comorbilidades clave, de modo que la reducción del RCV sea uno de los principales objetivos del tratamiento. De esta forma, cuando sea necesario añadir un fármaco a la MET se priorizará un arGLP-1 o iSGLT2 si el paciente presenta ECV aterosclerótica (definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica), ERC y/o IC.

En la actualización de 2019<sup>10</sup> da un paso más y recomienda que, con independencia de la cifra inicial de HbA<sub>1c</sub> o de los objetivos metabólicos planteados, se asocie a la MET desde el inicio un arGLP-1 con beneficios cardiovasculares demostrados en PDM2 que presenten ECV aterosclerótica o presencia de indicadores de alto RCV (edad >55 años más HVI o estenosis superior al 50 % en arterias coronarias, carótidas o de miembros inferiores). En caso de ERC o IC prioriza el empleo de un iSGLT2 y, si estuviera contraindicado, utilizar un arGLP-1.

Igualmente, aconseja como terapia preferente de segunda línea tras la MET, a los iSGLT2 y los arGLP-1 en pacientes con sobrepeso u obesidad, situación en la que se encuentran más del 80 % de las personas con diabetes<sup>18</sup>. Concretamente, en nuestro medio el 50 % son obesas<sup>19</sup>. Una reducción ponderal moderada igual o superior al 5 %, mantenida en el tiempo, ha demostrado mejorar el control glucémico y otros factores de riesgo cardiovascular, y reducir la necesidad de fármacos hipoglucemiantes<sup>20</sup>. Es importante recordar que, aunque los arGLP-1 tienen indicación en pacientes

con un índice de masa corporal (IMC) <30 kg/m<sup>2</sup>, para su financiación se requiere visado de inspección, y su uso queda restringido a pacientes con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>.

En ausencia de las circunstancias descritas, los arGLP-1 se utilizarán en doble o triple terapia cuando por su eficacia, efecto sobre el peso y bajo riesgo de hipoglucemias se considere la alternativa más adecuada.

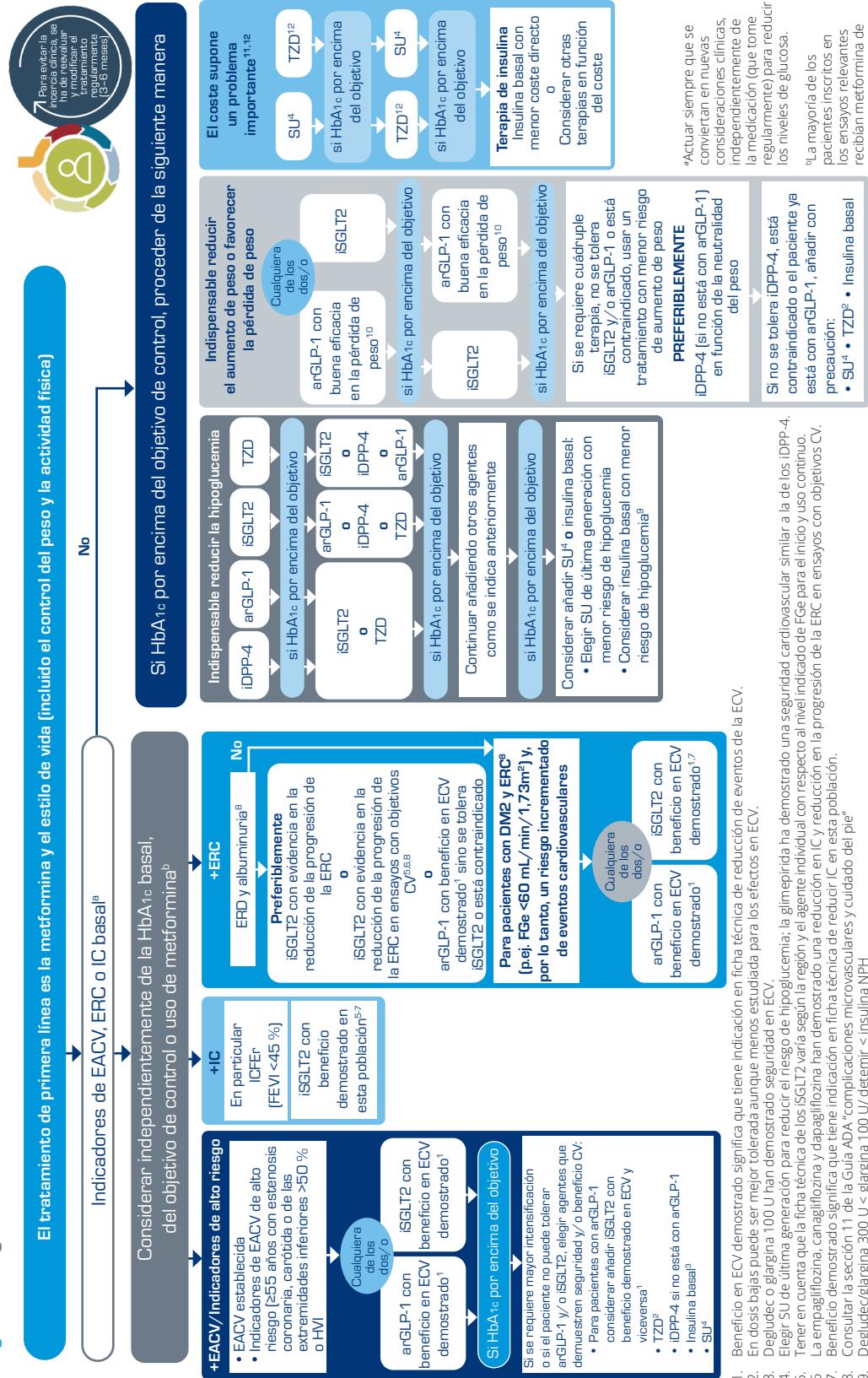
## **American Diabetes Association (ADA)**

La *American Diabetes Association* (ADA)<sup>11</sup>, en las recomendaciones de 2021, establece un árbol de decisiones terapéuticas similar al del consenso ADA/EASD descrito en el párrafo anterior, otorgando mayor protagonismo a las terapias que reducen mortalidad y eventos cardiovasculares ([Figura 1](#)).

Con independencia del valor basal de HbA<sub>1c</sub> y de la cifra que se pretenda alcanzar, propone combinar MET y un arGLP-1 con beneficios cardiovasculares demostrados en las siguientes condiciones:

- Presencia de ECV aterosclerótica o indicadores de alto RCV.
- Presencia de IC (especialmente con fracción de eyeción reducida) y contraindicación para el empleo de iSGLT2.
- Presencia de ERC:
  - a. Pacientes con DM2 y ERC sin albuminuria.
  - b. Pacientes con DM2 y ERC con albuminuria y contraindicación para el empleo de iSGLT2.

Si no existen antecedentes cardiovasculares o renales, cuando la MET en monoterapia no sea suficiente para lograr el control glucémico o si



en el momento del diagnóstico de la diabetes la HbA<sub>1c</sub> tiene un valor ≥1,5 puntos por encima del objetivo, recomienda añadir un fármaco de segunda línea. La selección del mismo se hará en función de la eficacia del medicamento, el riesgo de producir hipoglucemia, el impacto sobre el peso, los efectos secundarios, el coste y las preferencias del paciente, priorizando, siempre que sea posible, aquellos agentes que minimicen el riesgo de hipoglucemia y tengan efectos favorables sobre el peso.

Al igual que en el consenso ADA/EASD<sup>10</sup> se prioriza la utilización de arGLP-1 en segunda línea de tratamiento cuando la pérdida ponderal es una prioridad.

A medida que la diabetes evolucionaba y se precisaban tratamientos de mayor potencia, la adición de insulina basal a los regímenes de antidiabéticos orales era la práctica habitual.

La ADA<sup>11</sup>, basándose en estudios recientes, posiciona a los arGLP-1 como el primer inyectable que debe ser utilizado en el tratamiento de la DM2 al haber demostrado una eficacia similar o superior a la insulina reduciendo la HbA<sub>1c</sub>, con el valor añadido de un menor riesgo de hipoglucemia y efectos beneficiosos sobre el peso corporal.

En PDM2 en tratamiento con insulina basal los arGLP-1 son una alternativa a la insulina prandial y permite simplificar la pauta terapéutica (menor número de inyecciones y autoanálisis).

### ***American College of Endocrinology y American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE)***

El consenso del *American College of Endocrinology* y de la *American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE)* de 2020<sup>12</sup> se suma a la recomendación de asociar MET con un arGLP-1 o

iSGLT2, con independencia del control glucémico, en PDM2 con ECV, alto RCV, IC con fracción de eyeción reducida o ERC. Además, promueve la doble terapia desde el inicio si la HbA<sub>1c</sub> es ≥7,5 % y defiende priorizar terapéuticas que minimicen el riesgo de hipoglucemia y de aumento de peso, posicionando a los arGLP-1 como primera opción, después de la MET, independientemente de la situación clínica cardiovascular del paciente.

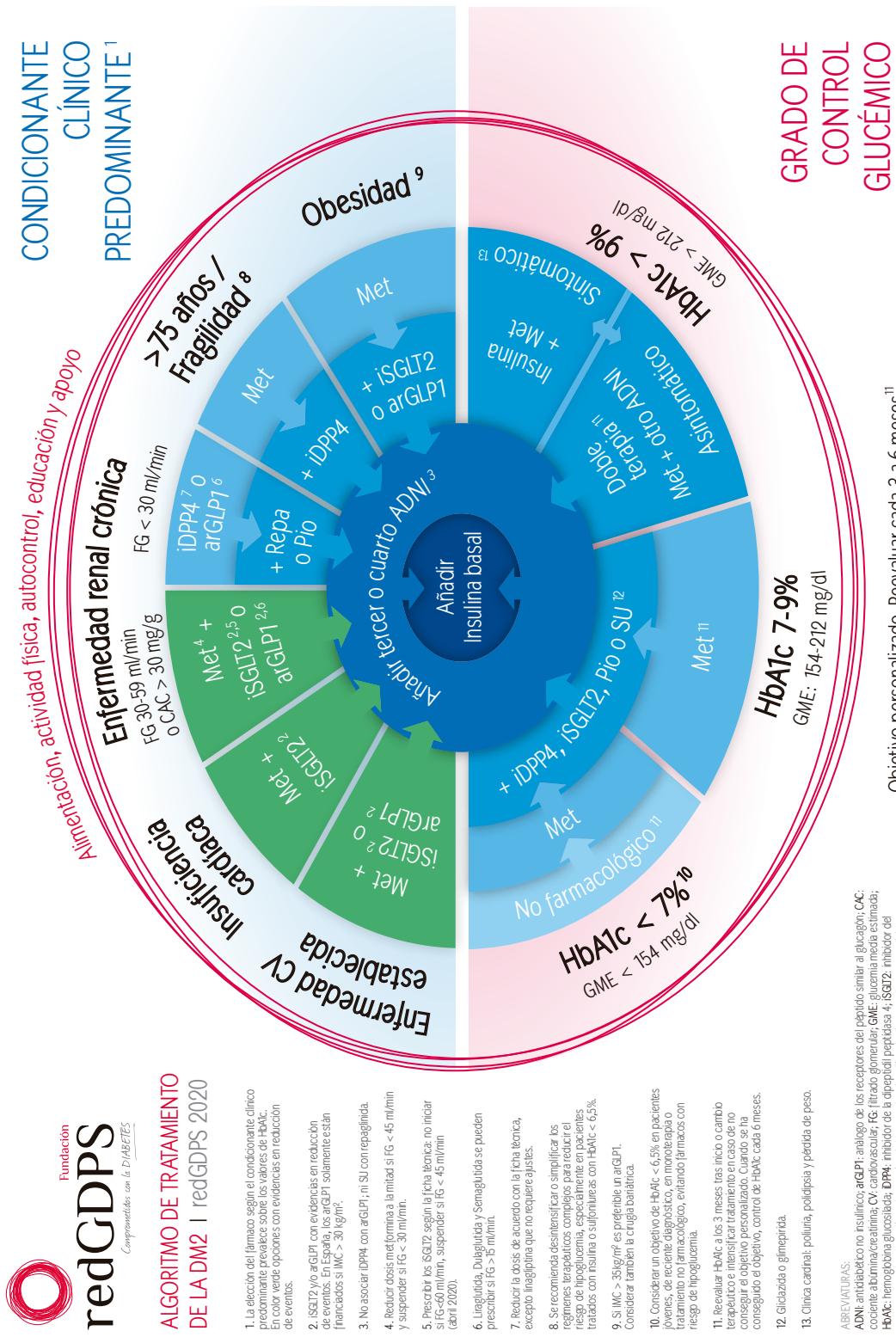
### ***Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en AP de la Salud (redGDPS)***

La Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)<sup>13</sup> ha actualizado en 2020 el algoritmo del tratamiento de la hiperglucemia en DM2 priorizando en la elección terapéutica las situaciones clínicas sobre los objetivos metabólicos. Se trata de un algoritmo claro y fluido, realizado por médicos de atención primaria para médicos de atención primaria (Figura 2).

Recomienda elegir el tratamiento en consideración a la presencia de condicionantes clínicos relevantes, anteponiendo aquellos en los que existen opciones terapéuticas con evidencia científica de reducción de eventos. Así, y en este orden, se valorará la presencia de ECV establecida, IC o ERC y posiciona a los arGLP-1, junto con los iSGLT2, como fármacos de elección, asociados a la MET, cuando estén presentes estas comorbilidades.

En personas con obesidad la metformina sigue siendo el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón opta por un iSGLT2 o un arGLP-1 porque ambos se asocian a pérdidas de peso.

En pacientes con insuficiencia renal y filtrado glomerular estimado (FGe) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sitúa a los iDPP-4 o a los arGLP-1 como fármacos de elección, al estar contraindicada la MET.



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la red GDPs de 2020<sup>13</sup>.

Liraglutida, dulaglutida y semaglutida se pueden prescribir siempre que el FGe > 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Si el paciente no presenta ningún condicionante clínico de los que se mencionan en el algoritmo, la elección terapéutica se realizará en función del grado de control glucémico considerando a los arGLP-1 en triple terapia.

## Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)<sup>14</sup> destaca la importancia del control ponderal para mejorar la microangiopatía (enfermedad renal, polineuropatía) y ayudar al control de otros factores de RCV y comorbilidades y, en consonancia, sugiere que en PDM2 con IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> se utilicen como terapias preferentes de segunda línea tras la metformina moléculas que reduzcan el peso corporal: iSGLT2 y arGLP-1 (recomienda de inicio doble terapia si HbA<sub>1c</sub> entre 7,5 % y 9 % y triple si HbA<sub>1c</sub> > 9 %).

Prioriza el uso de arGLP-1 en pacientes con ECV, en personas con IC y FGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y en quienes hayan sufrido un accidente cerebrovascular. También considera a estos fármacos como la terapia inyectable preferente antes del uso de insulina basal.

## Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)<sup>15</sup>, en el documento actualizado en 2020, propone las recomendaciones de tratamiento en función de la situación clínica del paciente (es la elección que aconseja como prioritaria) o en función de las cifras de HbA<sub>1c</sub>. En el primer caso los arGLP-1 son la primera opción de segunda línea en PDM2 con ECV establecida, ERC con FGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o sobrepeso/obesidad.

También los posiciona como opción prioritaria, después de MET, en diabetes de más de 10 años de evolución o en personas vulnerables a la hipoglucemias.

Si se opta por tomar la decisión terapéutica según el control glucémico, sitúa a estos fármacos en pautas de doble (con MET) o triple terapia en base a la reducción necesaria de la HbA<sub>1c</sub> para lograr el objetivo. También aconseja su utilización asociados a insulina basal en sujetos con una HbA<sub>1c</sub> > 10 % y síntomas típicos de hiperglucemias.

Hace constar que en pacientes con ECV, elevado RCV, ERC o IC antepone el uso de fármacos que aportan beneficios cardiovasculares y renales (arGLP-1 y iSGLT2) pero no propugna su utilización independientemente del valor de la HbA<sub>1c</sub>.

En definitiva, **los arGLP-1 tienen una serie de características que los convierten en opción terapéutica preferente para varios tipos de pacientes**. Actúan en distintos órganos y dianas terapéuticas cubriendo así la mayoría de los mecanismos patogénicos que intervienen en la diabetes<sup>21,22</sup>, pueden emplearse en cualquier estadio de la enfermedad, su eficacia reduciendo la HbA<sub>1c</sub> es similar o superior a la insulina basal, no inducen hipoglucemias, tienen un efecto favorable sobre el peso y, excepto con los iDPP-4, con quien comparten mecanismo de acción, pueden asociarse a cualquier antidiabético y a insulina<sup>23</sup>. Además, algunas moléculas de este grupo han demostrado beneficios cardiovasculares<sup>2-4,6</sup> y una disminución del desarrollo de macroalbuminuria<sup>3,7,24</sup>.

## Puntos clave

- Las guías de práctica clínica posicionan a los arGLP-1 como la alternativa preferente, asociados a MET o tras ella, en pacientes con ECV o varios factores de RCV.
- Son una opción terapéutica preferente en enfermedad renal diabética con FGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Su empleo es prioritario en personas con obesidad y mal control glucémico, añadido al tratamiento con metformina.
- Por su eficacia reduciendo la HbA<sub>1c</sub>, son de elección como primer inyectable.
- El paciente que más se beneficia de los arGLP-1 es aquel que presenta: ECV establecida o elevado RCV, ERC, obesidad, comorbilidades en las que la pérdida ponderal sea esencial, distancia al objetivo de HbA<sub>1c</sub> superior al 1 %, diabetes evoluciona antes de introducir la insulina.

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1): S111–124.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44.
4. Holman RR, Bethel MA, Mente RJ, Thompson VP, Lohknygina Y, Buse JB, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:1228–39.
5. Pantalone KM, Munir K, Hasenour CM, Atisso CM, Varnado OJ, Maldonado JM, et al. Cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A comparison of study designs, populations and results. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:2209–26.
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–30.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Ryden L, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394:131–8.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–9.
9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–701.
10. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: 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*. 2020; 63:221–22.
11. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1): S111–124.
12. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American Association College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26:107–39.
13. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11:41–76.
14. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañera V, López de la Torre M, et al. en representación del grupo de trabajo de Diabetes-SEEN Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019; 66:443–58.
15. Recomendaciones en el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI. Algoritmo de manejo de la diabetes tipo 2, versión 2020. [Último acceso 14 de enero 2021] Disponible en: <https://grupocdt.com/formacion/otrosdocumentosviews/46>.
16. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41:255–323
17. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi Jr JL, Kalyani RR, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:1117–45.
18. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obes Surg*. 2011; 21:351–5.
19. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55:88–93.
20. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1447–63.

21. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* 2016;39:179–86.
22. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? ¡Yes! GLP1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care.* 2017;40:1121–7.
23. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin Drug Investig.* 2019;39:805–19.
24. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al., LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:839–48.



## Acrónimos

|                     |   |
|---------------------|---|
| ACC:                | <i>American College of Cardiology</i>   |
| ACE/AACE:           | <i>American College of Endocrinology/ American Association of Clinical Endocrinologists</i> |
| ADA:                | <i>American Diabetes Association</i>  |
| AGE:                | producto final de glicación avanzada  |
| ALT:                | alanina aminotransferasa  |
| ANP:                | péptido natriurético atrial o auricular   |
| arGLP-1:            | agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1                           |
| cAMP:               | monofosfato de adenosina cíclico  |
| CML:                | carboximetil-lisina   |
| CV:                 | cardiovascular  |
| DM2:                | diabetes <i>mellitus</i> tipo 2   |
| DMO:                | densidad mineral ósea   |
| EACV:               | enfermedad aterosclerótica cardiovascular   |
| EASD:               | <i>European Association for the Study of Diabetes</i>                                       |
| EC:                 | ensayo clínico  |
| ECA:                | ensayo clínico aleatorizado   |
| eCV:                | evento cardiovascular   |
| EMA:                | Agencia Europea del Medicamento   |
| eNOS:               | sintetasa endotelial de óxido nítrico   |
| ERC:                | enfermedad renal crónica  |
| ERD:                | enfermedad renal diabética  |
| ESC:                | <i>European Society of Cardiology</i>   |
| FDA:                | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| FEVI:               | fracción de eyeción del ventrículo izquierdo  |
| FGe:                | filtrado glomerular estimado  |
| HbA <sub>1c</sub> : | hemoglobina glicada   |
| HDL:                | lipoproteína de alta intensidad   |
| HR:                 | <i>hazard ratio</i>   |
| HVI:                | hipertrofia ventricular izquierda   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| IAM:            | infarto agudo de miocardio   |
| IC 95%:         | intervalo de confianza al 95%  |
| IC:             | insuficiencia cardíaca   |
| ICAM-1:         | molécula de adhesión intercelular  |
| ICFer:          | insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida                 |
| iDPP-4:         | inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa-4                             |
| IL-1 $\beta$ :  | interleucina-1 $\beta$   |
| IL-6:           | interleucina-6   |
| IMC:            | índice de masa corporal  |
| iSGLT2:         | inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2                         |
| GGT:            | gamma glutamiltransferasa  |
| GIP:            | polipéptido inhibidor gástrico   |
| GLP-1:          | péptido tipo 1 similar al glucagón                                       |
| GLP-1R:         | receptor transmembrana del GLP-1   |
| LDL:            | lipoproteína de baja densidad  |
| MACE:           | eventos cardiovasculares adversos mayores                                |
| MAPK:           | proteína quinasa de activación mitogénica                                |
| MCV:            | muerte de causa cardiovascular   |
| MET:            | metformina   |
| MSC:            | célula madre mesenquimal   |
| NADPH:          | nicotinamida adenina dinucleótido fosfato                                |
| NF- $\kappa$ B: | factor de transcripción nuclear kappa B                                  |
| NHE3:           | intercambiador 3 de sodio-hidrógeno                                      |
| Nrf2:           | factor de transcripción nuclear eritroide 2                              |
| NO:             | óxido nítrico  |
| OPG:            | osteoprotegerina   |
| PDM2:           | personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2                             |
| PKA:            | proteína quinasa A   |
| RANKL:          | el ligando del receptor activador del ND- $\kappa$ B                     |
| RCV:            | riesgo cardiovascular  |
| redGDPS:        | red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud |
| SEEN:           | Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición                          |
| SEMI:           | Sociedad Española de Medicina Interna                                    |
| SNC:            | sistema nervioso central   |
| SU:             | sulfonilurea   |
| TA:             | tensión arterial   |
| TNF- $\alpha$ : | factor de necrosis tumoral- $\alpha$                                     |
| TGF- $\beta$ 1: | factor de crecimiento transformante $\beta$ 1                            |
| TZD:            | tiazolidindiona  |
| VEGF:           | factor de crecimiento endotelial vascular                                |



*Con la colaboración de Novo Nordisk*

