

Agonistas do Recetor GLP-1 e Risco Cardiovascular em Doentes Diabéticos

GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Risk in Diabetic Patients

B. Garcia¹, D. Caldeira^{1,2}

1 - Serviço de Cardiologia, Departamento de Coração e Vasos, Hospital Universitário de Santa Maria – CHULN, , Lisboa, Portugal.

2 - Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa - CCUL, CAML, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal.

A diabetes é uma doença crónica com múltiplas complicações potenciais, associada a elevados custos dos sistemas de saúde. Segundo a Federação Internacional de Diabetes, ⁽¹⁾ atualmente 9,3% dos adultos com idade compreendida entre os 20 e os 79 anos a nível mundial têm diabetes, o que corresponde a 463 milhões de pessoas. Prevê-se um aumento progressivo nos próximos anos, com 578 milhões de adultos com diabetes em 2030 e 700 milhões em 2045. Em Portugal estima-se que a diabetes afete 13,3% da população com idades entre os 20-79 anos. ⁽²⁾ As doenças cardiovasculares representam importante morbi e mortalidade neste contexto, constituindo a primeira causa de morte em pessoas com diabetes. ⁽³⁾ São, portanto, uma área de interesse científico quanto ao desenvolvimento de estratégias de prevenção e terapêutica.

No passado, os fármacos utilizados no tratamento da diabetes eram aprovados com base na sua eficácia em controlar o perfil glicémico. Contudo, com a hipótese levantada em ensaios clínicos de que algumas destas terapêuticas estariam associadas a um maior risco cardiovascular, ^(4,5) surgiu a necessidade de demonstração de segurança a este nível para sua aprovação. ^(6,7) Recentemente, alguns estudos para além de segurança demonstraram benefício cardiovascular. Por outro lado, o controlo glicémico não tem conduzido a resultados suficientemente satisfatórios em termos de redução das complicações macrovasculares. ⁽⁸⁾ Estes achados têm conduzido a uma preocupação crescente quanto ao perfil cardiovascular dos fármacos antidiabéticos, motivando assim o desenvolvimento de ensaios que avaliam os desfechos cardiovasculares (*cardiovascular outcome trials*, CVOT).

Os agonistas do recetor do peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) são uma das classes farmacológicas que integra o arsenal terapêutico da diabetes. ^(9,10) A sua ligação selectiva ao recetor estimula a produção de in-

ulina e reduz a secreção de glucagon, de modo glicose-dependente. Exercem ainda outros efeitos como a redução do tempo de esvaziamento gástrico, redução do peso corporal (perda ponderal média de 2,9 Kg ⁽¹¹⁾), da pressão arterial sistólica (entre 1,84 e 2,65 mmHg ⁽¹²⁾) e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em circulação (redução média 3,1 mg/dL ⁽¹³⁾), que apesar de modestos podem contribuir, pelo menos de forma parcial, para uma possível modelação do processo aterosclerótico. ⁽¹⁴⁾ São atualmente alvo de investigação científica pelo seu potencial benefício cardiovascular (mesmo em doentes sem diabetes – estudo SELECT NCT03574597). Vários CVOT têm vindo a ser desenvolvidos com fármacos desta classe com o intuito de avaliar o seu perfil cardiovascular ⁽¹⁴⁻²⁰⁾ (Quadro I), utilizando ensaios clínicos aleatorizados controlados por placebo e com ocultação dos doentes e investigadores (dupla ocultação). Na maioria o objetivo primário é composto por mortalidade devida a causas cardiovasculares, enfarte agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal – o chamado *3-point MACE (major adverse cardiovascular events)*. Foi demonstrado benefício cardiovascular com a utilização de liraglutido (LEADER ⁽¹⁵⁾), semaglutido (SUSTAIN-6 ⁽¹⁶⁾), albiglutido (HARMONY ⁽¹⁸⁾) e dulaglutido (REWIND ⁽¹⁹⁾). No caso de outros agonistas do recetor GLP-1 como lixisenatido (ELIXA ⁽²¹⁾) e o exenatido (EXSCEL ⁽¹⁷⁾) não foi demonstrada superioridade na redução dos eventos cardiovasculares *major*.

Os estudos desenvolvidos são heterogêneos no que diz respeito à população de doentes envolvidos, bem como ao tempo de seguimento e avaliam moléculas que, embora pertencentes à mesma classe farmacológica, diferem do ponto de vista estrutural e de farmacocinética. O perfil de doentes incluídos abrange diferentes espectros da patologia cardiovascular – desde doentes com fatores de risco cardiovascular a doença cardiovascular estabelecida. O estudo ELIXA, por exemplo, é realizado nu-

Quadro I - Características dos ensaios clínicos de avaliação do perfil cardiovascular dos fármacos agonistas dos receptores GLP-1.

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER -6
Fármaco	Lixisenatido	Liraglutido	Semaglutido	Exenatido	Albiglutido	Dulaglutido	Semaglutido (oral)
Total de doentes envolvidos	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3183
Tempo médio de seguimento (anos)	2	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Doentes em prevenção secundária	100%	81%	83%	73%	100%	32%	85%
Resultados CV	Não inferior ao placebo para o OP.	Redução significativa do OP (13%). Redução significativa de MCV (22%) e MTC (15%).	Redução significativa do OP (26%). Redução significativa de AVC não fatal (39%).	Não inferior ao placebo para o OP.	Redução significativa do OP (22%). Redução significativa de EAM (25%).	Redução significativa do OP (12%).	Não inferior ao placebo para o OP.

OP = Objetivo primário composto por 3-point-MACE em todos os estudos com a exceção do ELIXA em que é composto por 3-point MACE e hospitalização por angina instável. CV= cardiovasculares. MCV = mortes de causa cardiovascular. MTC = mortes por todas as causas. ACV= acidente vascular cerebral. EAM= Enfarte Agudo do Miocárdio

ma população particular: doentes com diagnóstico de síndrome coronário agudo nos 180 dias anteriores. O resultado primário destes estudos não tem portanto em consideração o benefício em prevenção primária *versus* secundária. Numa meta-análise envolvendo sete ensaios clínicos reportando o efeito de agonistas do recetor GLP-1 em eventos adversos cardiovasculares *major*, incluindo um total de 56004 doentes, foi realizada uma análise de subgrupo para o objetivo primário composto por eventos adversos cardiovasculares *major* na qual não foi identificada heterogeneidade estatisticamente significativa entre doentes com fatores de risco cardiovascular (prevenção primária) e doentes com doença cardiovascular estabelecida (prevenção secundária).⁽²²⁾ Um dos critérios de exclusão concordante nos diferentes estudos impossibilita a integração de doentes propostos para cirurgia de revascularização coronária e, portanto, com doença coronária complexa, ficando assim por estudar os efeitos cardiovasculares dos agonistas do recetor GLP-1 neste grupo de doentes. O número de doentes envolvidos nos ensaios clínicos é variável (3297 no estudo SUSTAIN-6 e 14752 no estudo EXSCEL), bem como o tempo médio de seguimento (1,6 anos no estudo HARMONY e 5,4 anos no estudo REWIND) – aspetos que podem contribuir para a discrepância de resultados.

Os fármacos agonistas do recetor GLP-1 atualmente aprovados são de administração por injeção subcutânea o que pode conduzir a dificuldade na adesão terapêutica por parte de alguns doentes. O desenvolvimento do semaglutide como terapêutica oral é uma mais-valia neste contexto, podendo levar ao início desta terapêutica mais precocemente e com maior adesão. A

avaliação do perfil de risco cardiovascular demonstrou segurança, sendo esta uma terapêutica futura promissora.⁽²⁰⁾ O seu potencial benefício cardiovascular pode estender-se para além dos doentes diabéticos sendo este um campo em investigação.

Face à atual evidência, é necessário que a abordagem da diabetes vá para além do controlo glicémico, procurando alcançar uma redução do risco cardiovascular. Os agonistas do recetor GLP-1 são fármacos com potencial nesta área. Contudo, os resultados obtidos nos ensaios clínicos são pouco consistentes, refletindo provavelmente a heterogeneidade dos estudos. Mais investigação é necessária de modo a definir as características dos doentes que beneficiam desta terapêutica e assim poder aplicá-la na prática clínica com base em evidência científica. <

BIBLIOGRAFIA

1. Pearson AM, Young RB. Proteins of the thick filament. Muscle and Meat Biochemistry. 1989; 108: 66-97.
2. Observatório da Diabetes. Diabetes: Factos e Numeros. O Ano 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 12/2016. Accessed at: https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/03/OND-2017_Anexo2.pdf
3. Care D, Suppl SS. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019; 42: S103-S123.
4. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2005; 294: 2581-2586.
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007 Jun 14; 356(24): 2457-71. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jul 5; 357(1): 100.

6. FDA. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control Guidance for Industry. 2020. Accessed at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry>
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (Draft guidance CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2). 2018; 44: 1-24.
8. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Online)*. 2011; 343: 1-12.
9. 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.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. American Diabetes Association. 2019; 42: 960-1010. Accessed at: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf.
11. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud L.L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Online)*. 2012; 344: 1-11.
12. 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 Oct; 110(1): 26-37.
13. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. 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 Jan 1; 37(1): 225-241.
14. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017; 136: 849-870.
15. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311-322.
16. Marso S.P, Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 1834-1844.
17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017; 377: 1228-1239.
18. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1519-1529.
19. 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: 121-130.
20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2019; 381: 841-851.
21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. 2015. *New Engl J Med*; 373: 2247-2257.
22. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. (2019) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 776-785.