EFECTO LEGACY

La importancia del control glicémico intenso y precoz y el papel de la evogliptina

Dr. João Salles
Endocrinólogo
CRM-SP: 83.123 | RQE: 43.764

EFECTO LEGACY

La importancia del control glicémico intenso y precoz y el papel de la evogliptina

Dr. João Salles – CRM-SP: 83.123 | RQE: 43.764

Endocrinólogo

Profesor adjunto y coordinador de Endocrinología y
Metabología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo

Vicepresidente de la Sociedad Brasileña de Diabetes

Datos del Institute for Health Metrics and Evaluation llaman la atención sobre las principales causas de muerte en Brasil.[1] Según estos datos, en 2019 la principal causa de muerte en Brasil siguió siendo la cardiopatía isquémica, seguida de las enfermedades cerebrovasculares y las infecciones respiratorias (Figura1).[1]

El análisis del estudio Global Burden of Disease (2019), permitió evaluar los cambios en los factores de riesgo (FR) atribuidos a la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) (Figura 2).[2]

Causa	2009 rank	2019 rank	Alteración en muertes por 100 mil, 2009-2019
Cardiopatía isquêmica	1	1	↑ + 5,0
Enfermedad cerebrovascula	2	2	↑ + 1,9
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	3	3	↑ + 6,7
DPOC	5	4	↑ + 4,4
Violencia interpersonal	4	5	↓ - 1,5
Diabetes	7	6	↑ + 5,2
Alzheimer	9	7	↑ + 6,5
Accidente de tránsito	8	8	↓ - 3,8
Enf. renal crónica	11	9	↑ + 4,3
Cirrosis	10	10	↑ + 0,6

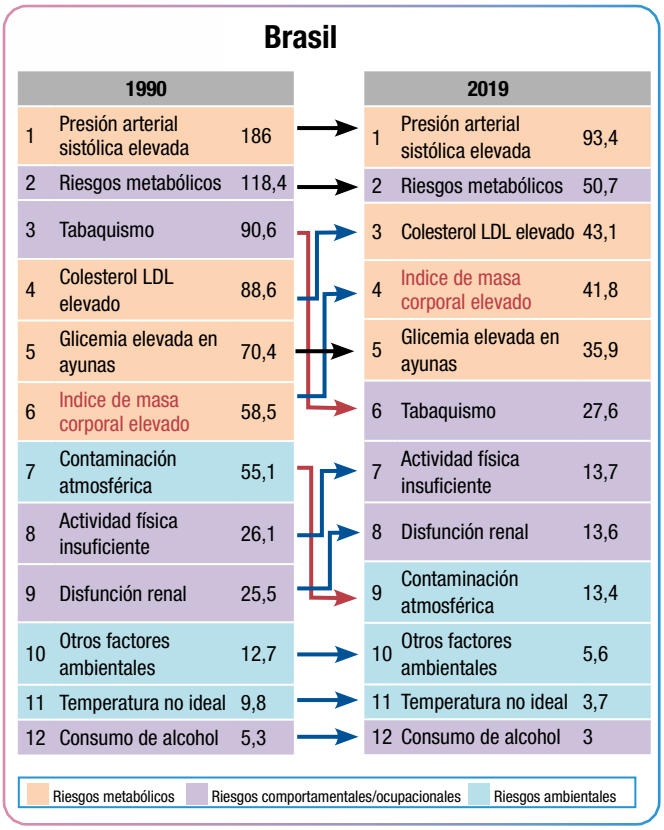
Enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales
Enfermedades no transmisibles
Lesiones

Adaptada de: IHME, 2024.[1]

Figura 1. Principales causas de muerte.

Como se puede ver, de los cinco FR principales, cuatro se consideran riesgos metabólicos y muchos de los FR enumerados están relacionados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Esta disposición de los FR evaluados esta en consonancia con la creciente incidencia de DM en todo el mundo. Segun datos de la International Diabetes Federation (IDF), en 2021, Brasil tenía aproximadamente 15,7 millones de personas viviendo con DM. La proyección para 2045 es que este número alcance los 23,1 millones.[3]

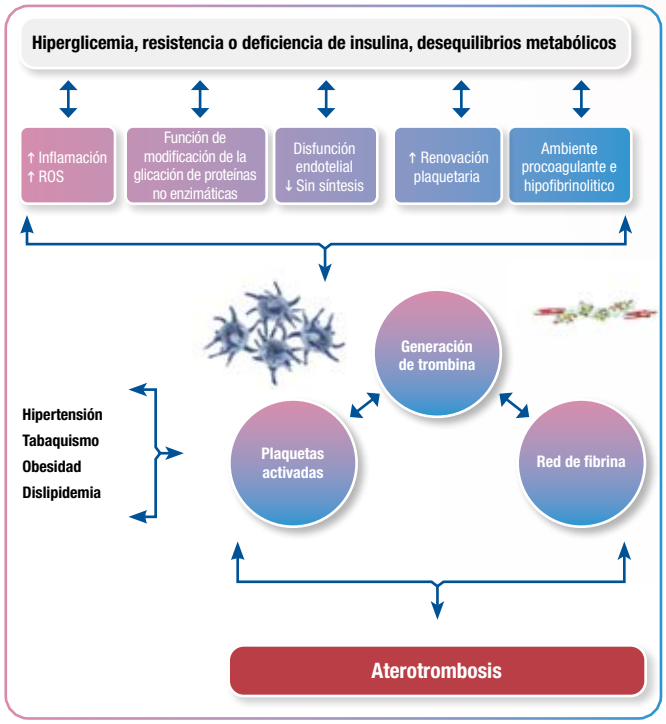


Adaptada de: Nascimento BR, et al., 2022.[2]

Figura 2. Ranking de las tasas de mortalidad (/100.000 habitantes) por ECV estandarizadas por edad atribuibles a las FR en los países de habla portuguesa en 1990 y 2019.

En vista de todo ello, es necesario considerar la diabetes, y más concretamente la lucha contra la hiperglicemia, como un objetivo a alcanzar para reducir el riesgo de ECV.

Se sabe que la hiperglicemia conduce a la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS), al aumento de la inflamación, a la glicación no enzimática de las proteínas modificando sus funciones y también a la disfunción endotelial con una disminución del óxido nítrico y un aumento de los factores protrombóticos, lo que hace que la placa aterosclerótica de los pacientes diabéticos sea más trombogénica (Figura 3).[4]



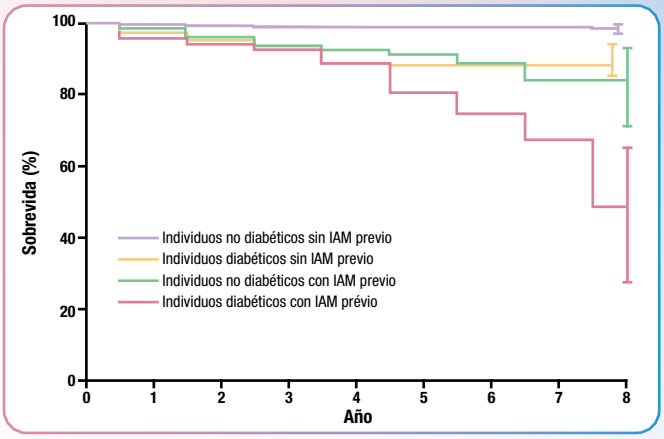
Adaptada de: Marx N, et al., 2023.[4]

Figura 3. Aterotrombosis e hiperglicemia.

Haffner et al. publicaron un artículo en The New England Jornal of Medicine en el que sugerían que los pacientes con DM2 y sin infarto previo tenían una tasa de sobrevida similar a la de los pacientes sin DM pero que ya habían sufrido un infarto (Figura 4).[5]

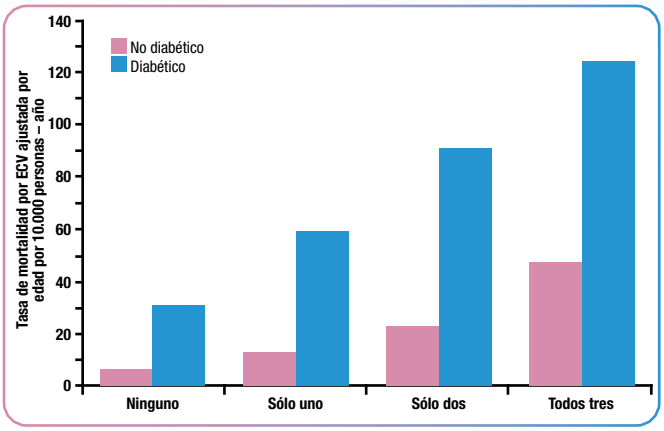
Stamler et al. también demostraron que los pacientes con diabetes tenían un mayor riesgo de sufrir eventos CV que los que no padecían diabetes, y con cada adición de un nuevo FR la probabilidad aumentaba aún más (Figura 5).[6]

Además, se sabe que los pacientes diabéticos tienen lesiones intracoronarias más graves que generalmente afectan a más de un vaso al mismo tiempo (Figuras 6 y 7).[7,8] Un estudio de la Facultad de Medicina de la Santa Casa de São Paulo mostró que los pacientes con síndrome metabólico (SM) y DM2 presentaban lesiones coronarias más graves en la ecografía intravascular que los que sólo tenían SM. Este hallazgo sugiere que, además de la resistencia a la insulina presente en el SM, la hiperglicemia puede desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.[8]



Adaptado de: Haffner SM, et al.,1998.[5]

Figura 4. Estimaciones de Kaplan-Meier de la probabilidad de muerte por enfermedad coronaria en 1.059 individuos con diabetes tipo 2 y 1.378 individuos no diabéticos con y sin infarto de miocardio previo. IAM = infarto agudo de miocardio. Las barras indican intervalos de confianza del 95%.



Adaptado de: Stamler J, et al.,1993.[6]

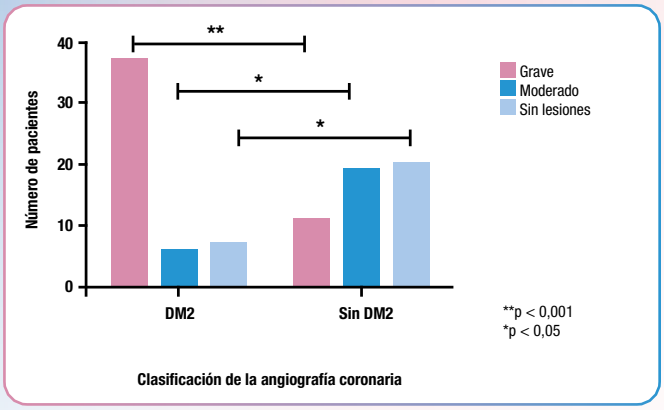
Figura 5. Tasas de mortalidad por ECV ajustadas por edad según el número de FR en hombres sometidos al cribado MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), con y sin diabetes al inicio del estudio.

	Individuos no diabéticos (%)	Pacientes diabéticos (%)	p
Nº CSO (> 50%)	32,7	15,2	< 0,00001
1 - Enfermedad vascular	29,3	23,8	NS
LAD	57,1	60,9	NS
CX	12,8	18,8	NS
RCA	30,1	20,3	NS
2 - Enfermedad vascular	21,3	26,0	NS
LAD + RCA	51,4	50,4	NS
LAD + CX	28,5	25,2	NS
CX + RCA	20,1	24,4	NS
3 - Enfermedad vascular	15,1	30,5	< 0,00001
4 - Vasos + MS	1,6	4,5	< 0,005

MS: tronco principal; CSO: obstrucción clínicamente significativa; LAD: arteria coronaria izquierda; CX: arteria coronaria circunfleja; RCA: arteria coronaria derecha.

Adaptado de: Natali A, et al., 2000.[7]

Figura 6. Hallazgos angiográficos.[7]



Adaptada de: Bonamichi BDSF, et al., 2017.[8]

Figura 7. Gravedad de las lesiones.[8]

Por esta razón, American Diabetes Association (2023) considera el control glicémico como uno de los pilares fundamentales para reducir las complicaciones de la DM.[9]

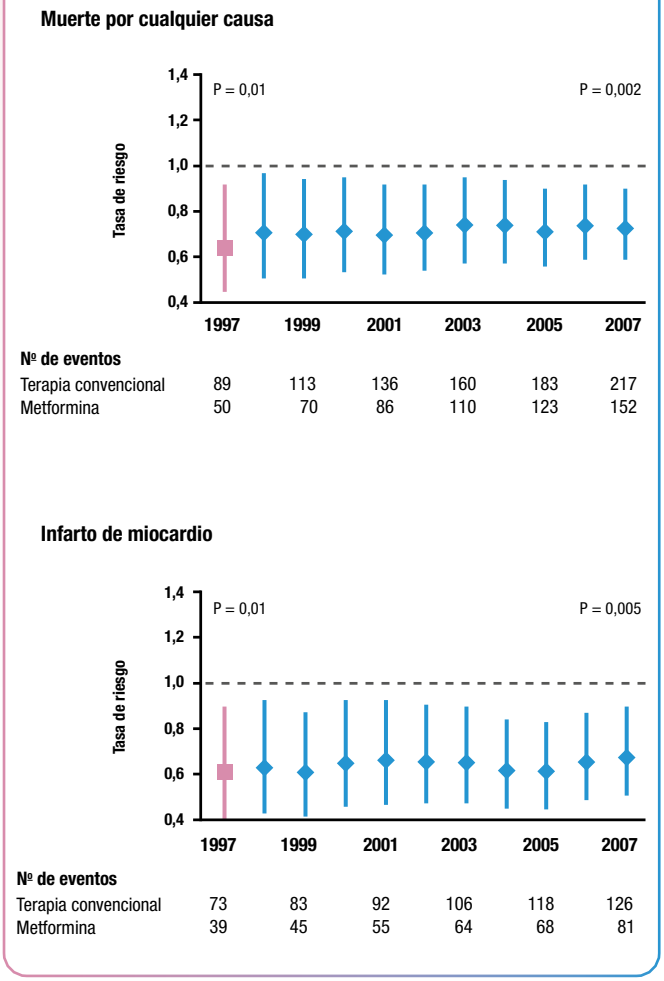
En cuanto al tratamiento de los pacientes con DM2 con ECV y/o alto riesgo de ECV, las guías de la American Diabetes Association, de European Society of Cardiology y de la Sociedad Brasilera de Diabetes son unánimes en indicar la necesidad de iniciar el tratamiento de estos pacientes con inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) o agonistas de GLP1 (aGLP1) asociados a metformina y, obviamente, cambios en el estilo de vida para lograr una reducción del riesgo CV. [4,9,10]

El control glicémico es esencial para prevenir complicaciones micro y macrovasculares.

The legacy effect – El efecto legacy

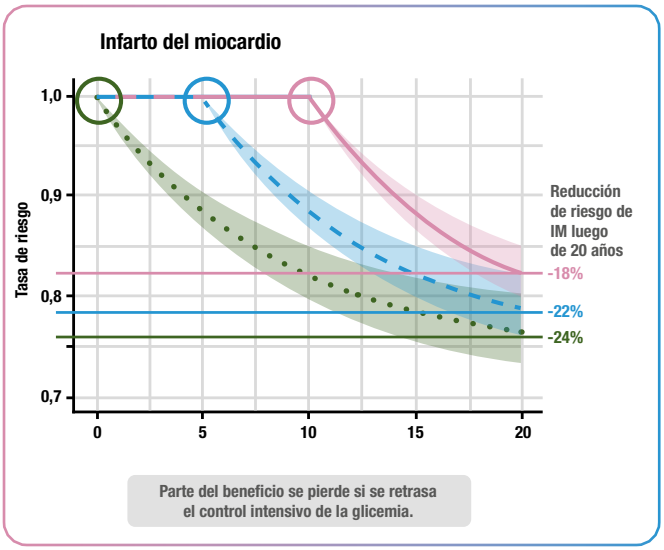
Un gran estudio que lo demuestra claramente es el UKPS. Durante el estudio prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), los pacientes con DM2 que estaban con control intensivo de glucosa presentaron un menor riesgo de complicaciones microvasculares que los que recibieron un tratamiento dietético convencional. El seguimiento a diez años de este estudio (Legacy) mostró que, a pesar de la pérdida de la diferencia en el control glicémico, se produjo una reducción continuada del riesgo de enfermedades microvasculares y del riesgo de IAM y muerte por cualquier causa.[11] Tales resultados dieron origen al *legacy effect* o efecto legacy (Figura 8).

Los resultados del estudio UKPDS han repercutido en la concienciación sobre la necesidad de tratar los pacientes diabéticos de forma intensiva y precoz. Lind et al. demostraron que no sólo el tratamiento intensivo, sino también el tratamiento precoz, es decir, alcanzar antes, los objetivos de HbA1c, influye en la reducción del riesgo de IM.[12] Así pues, parte del beneficio de la reducción del riesgo se pierde si se retrasa el control intensivo de la glicemia (Figura 9).



Adaptada de: Holman RR, et al., 2008.[11]

Figura 8. Reducción del riesgo de muerte por cualquier causa y de IM en los grupos de control intensivo.



Adaptada de: Lind M, et al., 2021.[12]

Figura 9. Reducción del riesgo de IM con un control intensivo de la glicemia y pérdida de beneficios cuando se retrasa el inicio del tratamiento intensivo.

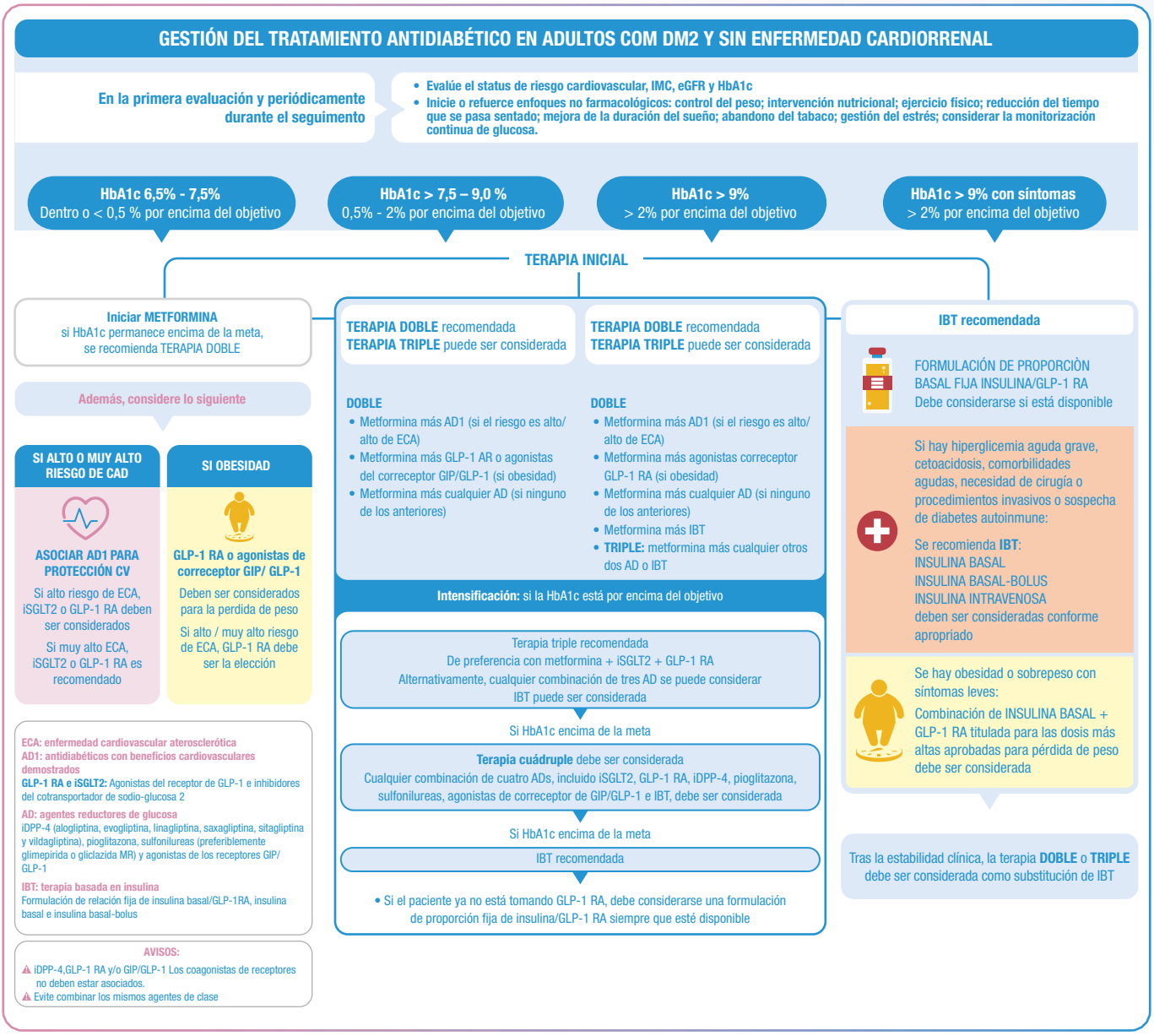
Asociar es preciso

Teniendo en cuenta todo esto, se puede observar que tanto los pacientes con DM2 sin ECV como aquellos con ECV necesitan un control glicémico intensivo y precoz para alcanzar el objetivo glicémico para cada perfil de paciente. Para lograrlo, los médicos a menudo necesitan combinar dos o más fármacos, como recomiendan las diversas directrices mencionadas anteriormente y la directriz luso-brasileña de 2023 (Figura 10).[13]

El estudio VERIFY[14] demostró que la combinación de un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) con tratamiento con metformina presentaba un menor riesgo relativo de tiempo hasta el fracaso inicial de tratamiento en comparación con el grupo de metformina sola (Figura 11).[14]

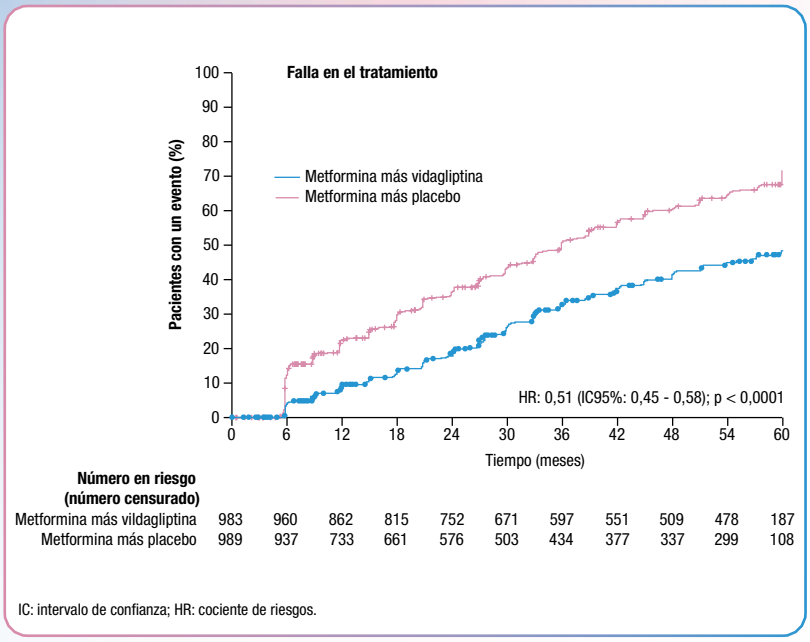
El control intensivo de la glicemia ha demostrado ser beneficioso no sólo para los resultados CV, sino también para la progresión a enfermedad renal terminal (especialmente en individuos sin enfermedad renal crónica previa), como se demostró en el estudio ADVANCE-ON.[15]

El estudio CompoSIT-R descubrió que la eficacia del control glicémico de iSGLT2 se reduce en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) moderada y está contraindicado en casos de IRC grave.[16] Este estudio mostró un control glicémico superior en el grupo que utilizó metformina-sulfonilurea e iDPP-4 *versus* el grupo que utilizó metformina-sulfonilurea e iSGLT2 (Figura 12).[16]



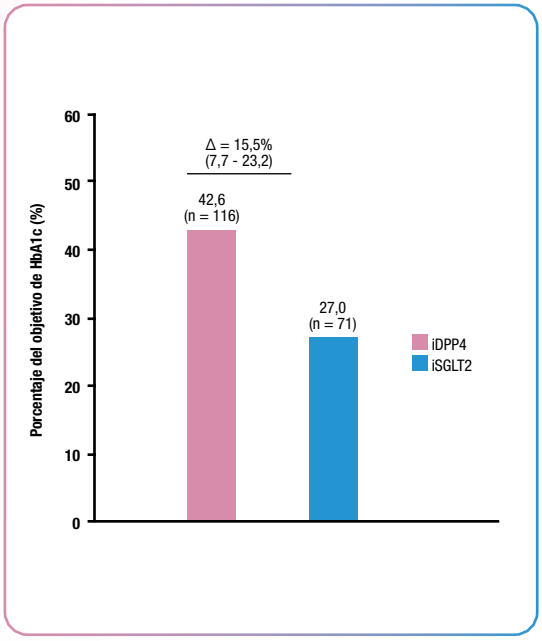
Adaptada de: Bertoluci MC, et al., 2023.[13]

Figura 10. Posicionamiento luso-brasileño 2023.



Adaptada de: Matthews DR, et al., 2019.[14]

Figura 11. Estudio VERIFY.



Adaptada de: Scott R, et al., 2018.[16]

Figura 12. Porcentaje de pacientes con una HbA1c inferior a 7%.

El papel de la evogliptina

Para elegir el mejor tratamiento para la DM2, es necesario tener en cuenta no sólo el efecto de los fármacos en la reducción de la glicemia, sino también en los beneficios adicionales que pueden ofrecer, como protección cardíaca y renal, y los efectos secundarios que pueden causar, como hipoglicemia y aumento de peso. Las directrices brasileñas de 2023[13] recomiendan individualizar el tratamiento según el perfil clínico de cada paciente, teniendo en cuenta el riesgo CV, presencia de enfermedad renal, obesidad, edad y el costo de los fármacos. La metformina está indicada como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes, excepto en casos de contraindicación o intolerancia.

Para pacientes con alto riesgo o ECV establecida, las directrices luso-brasileñas de 2023 recomiendan el uso preferencial de agonistas GLP-1 o iSGLT2, que son clases de fármacos que han demostrado reducir los eventos CV y la mortalidad en pacientes con DM2.[13] Sin embargo, siempre debe recordarse que el control glicémico es una piedra angular para la prevención de las complicaciones de la diabetes y contribuye enormemente a aumentar la cantidad y calidad de vida de los diabéticos.

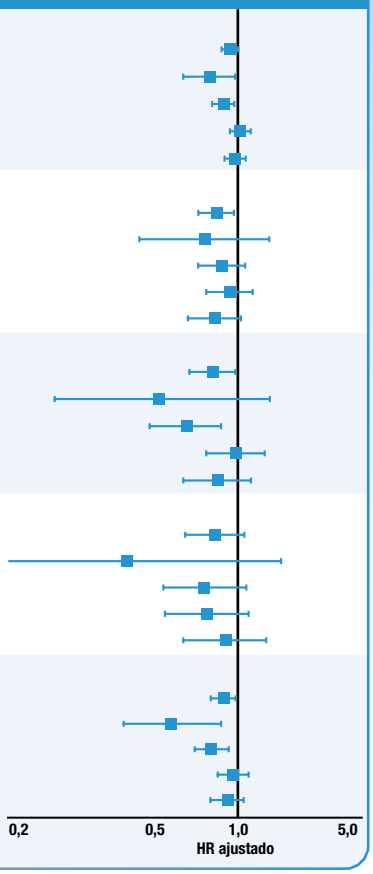
La terapia doble o triple debe iniciarse o intensificarse cuando no se alcance el objetivo glicémico con el tratamiento anterior. Los iDPP-4, como evogliptina, son una opción terapéutica para la DM2 porque aumentan la acción de las incretinas, hormonas que estimulan la secreción de insulina e inhiben la de glucagón.

Evogliptina, un iDPP4, es un fármaco de potencia antihiperglicémica intermedia, con un efecto neutro sobre el peso, bajo riesgo de efectos secundarios y sin aumento de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE).[9]

Los estudios han demostrado que evogliptina no es inferior a linagliptina[17] a sitagliptina.[18] Además, evogliptina se ha estudiado en población brasileña (estudio Evolution Brazil), demostrando su eficacia y seguridad.[19]

Evogliptina no requiere ajuste renal y puede administrarse en dosis única y asociarse a casi todas las clases de antidiabéticos.[20] Además, su estudio de seguridad CV no mostró un aumento de MACE ni un incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca (Figura13).[21]

	Nº de pacientes	Nº de eventos	Años-persona	Tasa de incidencia (IC 95%)		HR bruto (IC 95%)		HR ajustado (IC 95%)	
Eventos cardiovasculares									
iDPP-4	100.038	2.004	91.544	21,89	(20,95 - 22,87)	0,95	(0,86 - 1,04)	0,88	(0,79 - 0,97)
Evogliptina	2.946	36	2.353	15,30	(11,04 - 21,21)	0,64	(0,46 - 0,90)	0,67	(0,48 - 0,95)
Sitagliptina	24.922	401	20.549	19,51	(17,69 - 21,52)	0,82	(0,72 - 0,94)	0,81	(0,70 - 0,93)
Linagliptina	21.324	458	17.133	26,73	(24,39 - 29,30)	1,13	(0,99 - 1,28)	1,00	(0,88 - 1,14)
Gemigliptina	19.873	370	16.763	22,07	(19,93 - 24,44)	0,94	(0,82 - 1,07)	0,94	(0,82 - 1,08)
Infarto del miocardio									
iDPP-4	100.038	348	92.499	3,76	(3,39 - 4,18)	0,84	(0,67 - 1,06)	0,74	(0,58 - 0,93)
Evogliptina	2.946	6	2.366	2,54	(1,14 - 5,65)	0,54	(0,24 - 1,24	0,63	(0,27 - 1,46)
Sitagliptina	24.922	82	20.718	3,96	(3,19 - 4,91)		(0,64 - 1,16)	0,79	(0,58 - 1,07)
Linagliptina	21.324	84	17.333	4,85	(3,91 - 6,00)	1,06	(0,79 - 1,42)	0,88	(0,64 - 1,19)
Gemigliptina	19.873	59	16.913	3,49	(2,70 - 4,50)	0,76	(0,55 - 1,06)	0,72	(0,51 - 1,01)
Insuficiencia cardiaca									
iDPP-4	100.038	189	92.611	2,04	(1,77 - 2,35)	0,70	(0,52 - 0,93)	0,70	(0,52 - 0,94)
Evogliptina	2.946	2	2.367	0,85	(0,21 - 3,38)	0,28	(0,07 - 1,17)	0,35	(0,09 - 1,47)
Sitagliptina	24.922	29	20.748	1,40	(0,97 - 2,01)	0,47	(0,30 - 0,74)	0,50	(0,31 - 0,79)
Linagliptina	21.324	55	17.349	3,17	(2,43 - 4,13)	1,07	(0,74 - 1,54)	0,95	(0,65 - 1,38)
Gemigliptina	19.873	36	16.932	2,13	(1,53 - 2,95)	0,72	(0,47 - 1,08)	0,75	(0,48 - 1,15)
Ataque isquémico transitorio									
iDPP-4	100.038	116	92.617	1,25	(1,04 - 1,50)	0,72	(0,50 - 1,05)	0,72	(0,49 - 1,06)
Evogliptina	2.946	1	2.367	0,42	(0,06 - 3,00)	0,23	(0,03 - 1,70)	0,23	(0,03 - 1,72)
Sitagliptina	24.922	22	20.742	1,06	(0,70 - 1,61)	0,60	(0,35 - 1,02)	0,63	(0,37 - 1,09)
Linagliptina	21.324	21	17.373	1,21	(0,79 - 1,85)	0,70	(0,41 - 1,19)	0,65	(0,38 - 1,13)
Gemigliptina	19.873	23	16.925	1,36	(0,90 - 2,04)	0,77	(0,45 - 1,29)	0,82	(0,48 - 1,41)
Eventos cerebrovasculares									
iDPP-4	100.038	727	92.356	7,87	(7,32 - 8,47)	0,79	(0,68 - 0,92)	0,81	(0,69 - 0,95)
Evogliptina	2.946	10	2.365	4,23	(2,28 - 7,86)	0,41	(0,22 - 0,77)	0,41	(0,22 - 0,78)
Sitagliptina	24.922	136	20.701	6,57	(5,55 - 7,77)	0,64	(0,51 - 0,79)	0,69	(0,56 - 0,87)
Linagliptina	21.324	172	17.318	9,93	(8,55 - 11,53)	0,96	(0,79 - 1,18)	0,92	(0,75 - 1,13)
Gemigliptina	19.873	135	16.890	7,99	(6,75 - 9,46)	0,78	(0,63 - 0,97)	0,85	(0,68 - 1,06)



IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.

Adaptada de: Park SH, et al., 2021.[21]

Figura 13. Incidencia acumulada de eventos CV en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron evogliptina o glimepirida como tratamiento de segunda línea tras monoterapia con metformina.

Consideraciones finales

Aunque las directrices recomiendan el uso preferente de agonistas de GLP-1 o iSGLT2 para reducir los eventos CV y la mortalidad en pacientes con DM2, el efecto legacy demuestra que debe seguir vigilándose atentamente el control glicémico. Para lograr este objetivo, a menudo es necesario combinar dos, tres o a veces incluso cuatro fármacos con acciones diferentes para controlar la glicemia de los pacientes.

Evogliptina es una excelente opción en estos casos de asociación, siendo segura en pacientes con IRC, sin necesidad de ajuste renal. Es segura en combinación con otros fármacos,[20] en aquellos pacientes con ECV o alto riesgo, en los que es necesario el control glicémico, ya que no aumenta los MACE ni el riesgo de IC.[21] Además, los iDPP-4, como **evogliptina**, son de primera elección en pacientes ancianos frágiles y pueden utilizarse como primera línea en asociación con metformina en pacientes no tratados con DM2 y HbA1c entre 6,5% y 7,5% para retrasar la progresión de la DM2 (recomendaciones de la SBD).[10]

Referencias bibliográficas: 1. Institute for Health Metrics and Evaluation. Disponível em: https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/brazil?language=129. Acesso em: mar. 2024. **2.** Nascimento BR, Brant LCC, Naback ADN, et al. Carga de doenças cardiovasculares atribuível aos fatores de risco nos países de língua portuguesa: dados do estudo "Global Burden of Disease 2019". Arq Bras Cardiol. 2022;118(6):1028-48. **3.** International Diabetes Federation (IDF). Atlas. 10. ed. 2021. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/en/. Acesso em: mar. 2024. **4.** Marx N, Federici M, Schütt K; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. **5.** Haffner SM, Lehto S, RönnemaaT, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229-34. **6.** Stamler J,Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor InterventionTrial. Diabetes Care. 1993;16(2):434-44. **7.** NataliA,Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. Diabetologia. 2000;43(5):632-41. **8.** Bonamichi BDSF, Parente EB, Campos AC, et al. Hyperglycemia effect on coronary disease in patients with metabolic syndrome evaluated by intracoronary ultrasonography. PLoS One. 2017;12(2):e0171733. **9.** ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes _ 2023. Diabetes Care. 2023;46(suppl. 1):S158-S190. **10.** Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, et al. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. **11.** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, etal. 10-year follow-up of intensive glucose control in type2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89. **12.** Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA1c values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. Diabetes Care. 2021;44(10):2231-7. **13.** Bertoluci MC, Silva Júnior WS, Valente F, et al. 2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2023;15(1):160. **14.** Matthews DR, Paldánius PM, Proot P,et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019;394(10208):1519-29. **15.** Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care. 2016;39(5):694-700. **16.** Scott R, Morgan J, Zimmer Z, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared withdapagliflozininpatients withtype2diabetesmellitusand mildrenalinsufficiency:TheCompoSIT-Rstudy.DiabetesObesMetab.2018;20(12):2876-84. **17.** Kim G,Lim S,KwonHS, etal.Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type2diabetes:a multicentre, active-controlled,randomized,double-blind study with open-label extension(the EVERGREEN study). DiabetesObesMetab. 2020;22(9):1527-36. **18.** Hong SM, Park CY, Hwang DM, et al. Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, controlled trial with open label extension. Diabetes Obes Metab. 2017;19(5):654-63. **19.** Cercato C, Felício JS, Russo LAT, et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: a randomized bridging study. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:107. **20.** Bula do profissional da saúde de Suganon (evogliptina). **21.** Park SH, Jeong HE, Oh IS, et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes:a nationwide cohort study.Diabetes Obes Metab.2021;23(6):1232-41.

eurofarma

tu vida mueve la nuestra