

SIMPOSIO: Algoritmos terapéuticos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo

2

Coordinador: Dr. Félix Puchulu

¿Combinamos AR-GLP1 + i-SGLT2? Sí o no

Dra. Claudia Folino

Especialista en Nutrición y Medicina Interna, Departamento de Diabetes y Metabolismo, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, Argentina

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (AR-GLP1) y los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) comparten una serie de acciones metabólicas, cardiovasculares y renales que los convierten en un dúo ideal para la terapia combinada. Utilizados en conjunto, corrigen 7 de los 8 mecanismos que conforman el octeto ominoso de DeFronzo; solo la resistencia a la insulina en los adipocitos no se ve afectada¹.

Los efectos aditivos de esta combinación se describieron inicialmente a nivel del control glucémico, la pérdida de peso, la reducción de la presión arterial sistólica y las mejoras en la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en el estudio DURATION-8 (dapagliflozina sola, exenatida sola, o dapagliflozina más exenatida durante 28 semanas). Un perfil similar en el control glucémico se mostró en el estudio AWARD-10 (dulaglutida más SGLT-2, SGLT-2 solo) y SUSTAIN-9 (semaglutida más SGLT-2, SGLT-2 solo)².

Las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida/alto riesgo (ASCVD), insuficiencia cardíaca (IC) y/o enfermedad renal crónica (ERC), incluyen un iSGLT-2 y/o un AR-GLP1 con beneficio cardiovascular demostrado como parte del control glucémico, independientemente de la HbA1C, del uso de metformina o de la individualización del tratamiento. Datos emergentes sugieren que el uso de ambas clases de medicamentos proporcionará un beneficio aditivo en los resultados cardiovasculares y renales³. La evidencia que respalda este enfoque incluye los hallazgos del AMPLITUDE-O (*Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes*), Harmony (*Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease*) y un metaanálisis de ambos. El tratamiento con un ARGLP1 redujo el riesgo de eventos cardiovasculares adversos de manera independiente al uso de un iSGLT-2, sin un aumento en el riesgo de eventos adversos graves³⁻⁴. Cuando se analiza la terapia combinada con iSGLT-2 y AR-GLP1, debemos tener en cuenta que la mayoría de los datos proviene de medicamentos que no están disponibles en nuestro país y que pueden no extrapolarse a pacientes con ICFeR (IC fracción de eyección reducida). La mayoría de los datos provenientes de metaanálisis no pueden evaluar los posibles efectos adicionales o incrementales del tratamiento. Se deben tener en cuenta las dificultades sobre el acceso y el costo al agregar tratamientos. Si bien existe abundante información proveniente del análisis de datos, se requieren ensayos clínicos con las combinaciones utilizadas actualmente, no solo en prevención secundaria, sino en prevención primaria para evaluar la eficacia y costo-efectividad.

Palabras clave: diabetes; iSGLT-2; AR-GLP1.

Bibliografía

1. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1353-1362. doi: 10.1111/dom.12982.
2. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):262-276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5.

3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. CardiovascularDisease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S179–S218. doi: 10.2337/dc24S010.
4. Neves JS, Borges-Canha M, et al. GLP-1 receptor agonist therapy with and withoutSGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol 2023 Aug 8;82(6):517-525. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.048.

SYMPOSIUM: Therapeutic algorithms in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Coordinator: Dr. Félix Puchulu

Do we combine GLP-1 inhibitors + SGLT2 inhibitors? Yes or no

Dr. Claudia Folino

Specialist in Nutrition and Internal Medicine, Department of Diabetes and Metabolism, Favaloro Foundation, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina, Argentina

The sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2i) inhibitors and GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) share a number of metabolic, cardiovascular, and renal actions that make them an ideal duet for combination therapy. When used in combination, the GLP1 RAs and SGLT2i correct 7 of the 8 defects that comprise the DeFronzo's Ominous Octet; only the adipocyte insulin resistance is not ameliorated¹.

The additive effects of this combination were described in glycemic control, weight loss, reduction in systolic blood pressure, improvements in NAFLD in DURATION8 (dapagliflozin alone, exenatide alone, or dapagliflozin plus exenatide for 28 weeks). Similar profile on glycemic control was showed in AWARD-10 (dulaglutide plus SGLT2, SGLT2 alone) and SUSTAIN -9 (semaglutide plus SGLT2, SGLT2 alone)². ADA guidelines recommends in adults with type 2 diabetes and established/high risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), heart failure (HF), and/or chronic kidney disease (CKD) an SGLT2i and/or AR-GLP1 with demonstrated cardiovascular benefit as part of the glucose-lowering plan independent of A1C, independent of metformin use, and in consideration of person-specific factors³. Emerging data suggest that use of both classes of drugs will provide an additive cardiovascular and kidney outcomes benefit. Evidence to support such an approach includes findings from AMPLITUDE-O (Effect of Epeglenatide on Cardiovascular Outcomes), Harmony study (Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease) and in a metanalysis of both. Treatment with a AR-GLP1 reduced the risk of adverse cardiovascular events independently of background SGLT2i use without increased risk of serious adverse events³⁻⁴. When analyzing combination therapy with SGLT2i and arGLP1 we have to consider that data came from drugs that are not available in our country and the data may not apply to patients with advanced HF with reduced ejection fraction, where AR-GLP1 may increase the risk of adverse cardiovascular events. Most data coming from meta-analysis was not able to evaluate potential incremental or additive treatment effects when both drug classes are combined. Concerns about access and cost should be considered when adding treatments. Although a big body of information comes available through the data analysis, clinical trials of these agents and their combination are also needed not only for secondary prevention setting but also for primary to evaluate efficacy and cost-effectiveness.

Key words: diabetes; SGLT2i; ARGLP1.