

# Estudio LEADER, un enfoque lipídico

Juan Patricio Nogueira

MD/PhD, Investigador Adjunto del CONICET, UNaF, Universidad Nacional de Formosa, Formosa. Fundación H. A. Barceló Santo Tome Corrientes, Corrientes, Argentina.

## RESULTADOS PRINCIPALES

El reciente estudio LEADER<sup>1</sup> evaluó a 9.340 pacientes diabéticos tipo 2 (DT2) con elevado riesgo cardiovascular en un seguimiento de 3.8 años, en un trabajo doble ciego, randomizado y controlado, en el que se comparó el efecto cardiovascular de liraglutida más tratamiento estándar (4.668 pacientes) versus placebo más tratamiento estándar (4.672 pacientes).

La rama terapéutica de liraglutida redujo la mortalidad total en 13% (hazard ratio [HR]=0.87), la mortalidad cardiovascular en 22% (HR=0.78) y un 40% de reducción de infarto fatal de forma significativa. Dentro de los criterios de inclusión se reclutó a pacientes con DT2 que presentaban mal control glucémico con hemoglobina glicosilada (HbA1c) >7%, sin tratamiento farmacológico o con uno o más fármacos antidiabéticos o con insulina. Edad de los pacientes: >50 años con enfermedad cardiovascular establecida, o bien, >60 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular asociado. Se excluyó a aquellos pacientes tratados con fármacos de la familia de las incretinas. La randomización se estratificó de acuerdo con el filtrado glomerular (>30 ml/min o <30 ml/min).

A los 36 meses, la rama liraglutida redujo -0.40% la HbA1c, la presión sistólica bajó 1,2 mmHg y el

descenso de peso fue de -2.3 kg, en comparación con el grupo placebo. El análisis efectuado fue per protocolo; se calculó un número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento coronario a 3 años promedio, que fue de 66 y un NNT para reducir la mortalidad a 3 años, que fue de 98. En los respectivos análisis de subgrupos se mostro una reducción significativa de eventos cardiovasculares en pacientes DT2 con un filtrado glomerular de <60 ml/minuto (HR=0,69) y en pacientes DT2 con >50 años de edad y enfermedad cardiovascular establecida (HR=0,83). Dentro de los efectos adversos se observó un 20 % de hipoglucemia confirmada y mayor número de colelitiasis en la rama liraglutida, aunque este último fenómeno puede ser asociado al descenso de peso.

## COMENTARIOS

Es bien conocida la asociación de la enfermedad coronaria y los trastornos lipídicos de la DT2 caracterizados por el aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDLc), de triglicéridos (TG) en ayunas y TG posprandial con disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDLc)<sup>2</sup>, principalmente el LDL pequeño y denso y los remanentes de lipoproteínas ricas en TG de origen hepático e intestinal<sup>3</sup>.

Recibido en marzo de 2017 - Aceptado en marzo de 2017  
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia  
Email: nogueirajuanpatricio@gmail.com

Un metaanálisis de análogos de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) ha mostrado una reducción de LDLc de -0.16 mmol/l y de -0.30 mmol/l de TG en ayunas bajo el efecto de liraglutida (1.8 mg/día)<sup>4</sup>. A nivel posprandial, mostramos en un reciente metaanálisis de análogos de GLP-1 una reducción significativa de -2.21 mmol/l de TG y de -3.03 mg/l de apoproteína B-48 (apoB-48). Cuando se analiza el poder aterogénico de la apoB-48 en comparación con los TG posprandiales, la apoB-48 es ampliamente superior debido a que se correlaciona con el número de partículas y, principalmente, con el número de remanentes<sup>3</sup>. Dentro de los mecanismos que pueden explicar la disminución de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen hepático e intestinal, se puede citar la mayor secreción de insulina, disminución de los niveles de glucosa sanguíneos y la pérdida de peso; gran parte de estos resultados dependen de su acción como secretagogos y su efecto anoréxico ya conocidos<sup>2</sup>.

En un estudio en sujetos sanos se ha mostrado que los análogos de GLP-1 pueden disminuir la producción de apoB-48 de forma directa, independiente de su efecto ponderal y de secretor de insulina<sup>5</sup>. Los análogos de GLP-1 pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de apoC-III activando, de esta forma, la lipoproteína lipasa, enzima clave en el catabolismo de las LRT de origen intestinal; la disminución de producción de quilomicrón puede ser secundaria a la disminución de los niveles de ácidos grasos libres a nivel sanguíneo<sup>6</sup>. El efecto de análogos de GLP-1 sobre el perfil lipídico aterogénico puede explicar la reducción de la mortalidad cardiovascular hallada en el estudio LEADER.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Jul 28; 375 (4): 311-22.
2. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* 2013 Apr; 60 (4): 179-89.
3. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Lewis GF. New and emerging regulators of intestinal lipoprotein secretion. *Atherosclerosis.* 2014 Apr; 233 (2): 608-15.

4. 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 Jan 1; 37 (1): 225-241.e8.

5. Xiao C, Bandsma RH, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Jun; 32 (6): 1513-9.

6. Cartazzo A, Nogueira JP (2016, noviembre). Metaanálisis del efecto de análogos de GLP-1 sobre el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) intestinales en diabetes tipo 2. Póster presentado al XX Congreso Argentino de Diabetes, Buenos Aires, Argentina.