



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA, REHABILITACIÓN

**EFFECTO DE LOS ANTIDIABÉTICOS ANÁLOGOS
DEL RECEPTOR DE GLP1 SOBRE LA
DISTENSIBILIDAD VASCULAR Y LA
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN SUJETOS
DIABÉTICOS TIPO 2**

TESIS DOCTORAL

Rocío Domínguez Álvarez

2023

TESIS DOCTORAL

Rocío Domínguez Álvarez

DIRECTORES DE TESIS

Catedrático Don Francisco Javier Miñano Sánchez

Departamento de Farmacología, Pediatría, Rehabilitación

Universidad de Sevilla

Doctor Miguel Ángel Rico Corral

Director de la Unidad Clínica de Medicina Interna

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Profesor asociado de la Universidad de Sevilla

Gracias a mis directores de tesis, el Dr. Miñano Sánchez y el Dr. Rico Corral, por su infinita paciencia y sus sabios consejos con una doctoranda propensa a las eventualidades distractoras, que siempre han sabido reconducir.

Gracias a Miguel Ángel por ser el máximo ejemplo de médico clínico.

Gracias a mi familia por su apoyo. Cada uno de ellos sabe lo que ha contribuido para el desarrollo del presente trabajo.

Gracias a mi madre porque lo que hoy soy es por su ejemplo de esfuerzo y entrega.

Gracias a Manolo. Y gracias a mis hijos por el tiempo que este trabajo les ha restado; algún día espero que compartan mi amor por el conocimiento y la ciencia.

Gracias a mi padre, por transmitir, con su característico entusiasmo, el infinito orgullo que sentía con cada logro de cada uno de sus cuatro hijos. A él va dedicada esta tesis doctoral.

Rocío.

RESUMEN

Objetivos: analizar el comportamiento de los análogos del receptor de GLP1 (arGLP1) en sujetos diabéticos tras cumplir doce meses de tratamiento sobre la distensibilidad vascular (medida por fotopleletismografía digital) así como parámetros relacionados con el control metabólico. Comparar los resultados al final del seguimiento con un grupo de diabéticos no tratados con ningún arGLP1.

Metodología: se trata de un estudio prospectivo de cohortes en sujetos diabéticos. Se comparan los parámetros relacionados con la distensibilidad vascular y el control metabólico al inicio y a los 12 meses de tratamiento con algún arGLP1. También se compara con un grupo de diabéticos no tratados con arGLP1.

La distensibilidad arterial se mide con un fotopleletismógrafo digital marca MicroMedical; traduce dos índices relacionados con la rigidez, SI y RI.

Las variables analíticas analizadas son: glucemia basal, hemoglobina glicosilada, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, creatinina y albuminuria. Además, se analiza el cambio en el peso corporal y en el índice de masa corporal (IMC).

Resultados: al comparar el grupo de tratamiento con arGLP al inicio y al final del periodo de seguimiento (muestra de 47 diabéticos) mejoran los parámetros de rigidez arterial: SI desciende -1,88 m/s y RI desciende -9.09%, ambos de forma significativa. Respecto a las variables analíticas disminuyen de forma significativa la glucemia basal -47,70 mg/dl, -1.51% la hemoglobina glicosilada, -30,32 mg/dl el colesterol total y -31,66 mg/dl el LDLc. Descienden de forma no significativa el HDLc en -1,79 mg/dl, -20,39 mg/dl los triglicéridos, -4,75 ml/min el filtrado glomerular y -89,22 mg/g la microalbuminuria. El peso corporal desciende -4,95 Kg y el IMC -1,66, ambos de forma significativa.

Todos estos resultados al final del periodo de seguimiento se comparan con diabéticos no tratados con ningún arGLP1, con una muestra de 30 sujetos. En este caso solo encontramos diferencias significativas a favor del grupo de arGLP1 en el valor de SI (7,35 frente a 8,77 m/s) y en el valor de HDLc (41,88 frente a 33,43 mg/dl). Hay diferencias significativas en el peso corporal a favor del grupo control (96,49 frente a 77,49 Kg) por ser precisamente la obesidad un criterio para la indicación de estos fármacos.

En el grupo de arGLP1 se produjeron cuatro eventos cardiovasculares mayores.

La revisión de mortalidad a fecha de Marzo de 2023, se recogen seis fallecimientos en cada grupo. En el grupo de arGLP1 dos por causa infecciosa, dos paradas cardiorrespiratorias extrahospitalarias y uno sin especificar la causa. En el grupo control un IAM y cinco sin especificar la causa.

Conclusiones: los fármacos arGLP1 mejoran los parámetros de rigidez arterial medida por fotopleletismografía digital tras doce meses de tratamiento.

Los valores de rigidez arterial a los doce meses de tratamiento son mejores que en los diabéticos no tratados con algún arGLP1.

Proponemos un valor de SI inferior o igual a 9 m/s como no patológico.

En nuestra muestra se comprueba un descenso de la glucemia basal, la hemoglobina glicosilada y el peso corporal significativo y superponible a los descensos descritos en otras series publicadas.

Los hallazgos descritos son prometedores. Pero necesarios estudios más amplios que confirmen estos hallazgos.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. LA ARTERIOSCLEROSIS.

1.1.1. Concepto y epidemiología.

1.1.2. Etiopatogenia. Factores de riesgo para la aterosclerosis.

1.1.3. Fisiopatología.

1.2. LA RIGIDEZ ARTERIAL.

1.2.1 Medición de la rigidez arterial.

1.2.2. Medición de la rigidez arterial a nivel periférico.

1.2.3. Modificación de la rigidez arterial con diferentes tratamientos.

1.3. LA DIABETES MELLITUS.

1.3.1. Objetivos terapéuticos.

1.3.2. Grupos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus.

1.3.3. Antidiabéticos análogos de los receptores del GLP1.

1.3.3.1. Efecto incretínico.

1.3.3.2. Mecanismo de acción de los arGLP1.

1.3.3.3. Otros efectos de los arGLP1.

1.3.3.4. Seguridad cardiovascular.

1.3.3.5. Posicionamiento de los arGLP1 en el riesgo vascular.

1.3.4. Estudio de la rigidez arterial en sujetos diabéticos.

1.4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO VASCULAR.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

3. OBJETIVOS.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

5. RESULTADOS.

5.1. GRUPO DE TRATAMIENTO CON arGLP1. DESCRIPTIVOS.

5.2. GRUPO DE TRATAMIENTO arGLP1. ANÁLISIS INFERENCIAL.

5.3. GRUPO CONTROL. COMPARACIÓN DE RESULTADOS.

5.4. EVENTOS Y MORTALIDAD.

5.4.1. Insulinización.

5.4.2. Eventos cardiovasculares.

5.4.3. Mortalidad por causas.

6. DISCUSIÓN.

6.1. HALLAZGOS EN EL GRUPO DE arGLP1.

6.2. HALLAZGOS FRENTE A GRUPO DE CONTROL.

6.3. HALLAZGOS FRENTE A COHORTE PUBLICADAS.

7. CONCLUSIONES.

8. BIBLIOGRAFÍA.

9. ANEXOS.

I. Consentimiento informado.

II. Hoja de recogida de datos.

III. Visto bueno comité de ética de la investigación.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. LA ARTERIOSCLEROSIS.

1.1.1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial en la que diversas circunstancias fisiopatológicas e inmunológicas lesionan la pared del endotelio arterial, conduciendo a la estenosis progresiva del diámetro de la arteria y consecuentemente a la disminución del flujo sanguíneo en el territorio que irriga. En el momento en que se produce una reducción crítica del aporte sanguíneo, surge sintomatología específica del órgano comprometido.

La arteriosclerosis es el proceso subyacente de la gran mayoría de las enfermedades cardiovasculares.

Cada año las enfermedades cardiovasculares son primera causa de muerte en España y en los países del primer mundo ^{1,2}. En el gráfico 1 se puede observar en azul oscuro las defunciones por enfermedades del aparato circulatorio en España en 2020, siendo ésta la primera causa de muerte, excepto en los meses de Marzo y de Abril de 2020, coincidiendo con el pico de mortalidad por la COVID19.

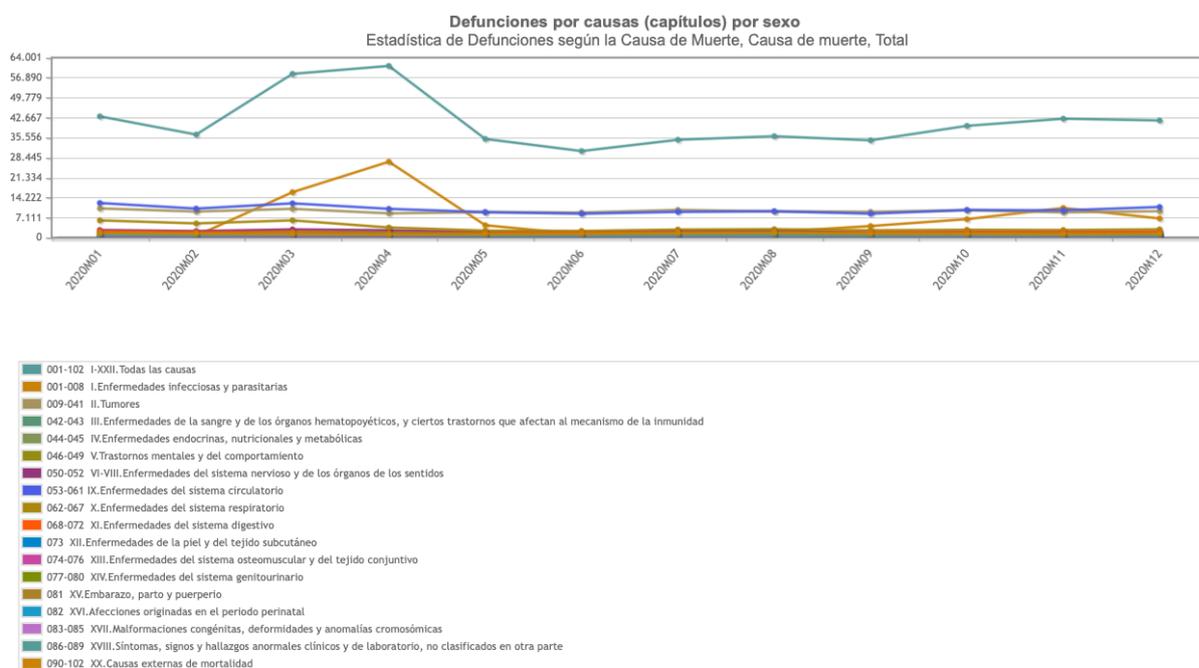


Gráfico 1. Tomada del INE. Mortalidad por causas en 2020. En azul oscuro enfermedades del aparato circulatorio ¹.

En el gráfico 2 se muestra la mortalidad por todas las causas en países del primer mundo en 2019. La cardiopatía y la enfermedad cerebrovascular superan de forma muy notable al resto de causas.



Fuente: WHO Global Health Estimates. Nota: Clasificación del Banco Mundial en función de los ingresos 2020.

Gráfico 2. Tomada de la OMS. Número total de defunciones por causas en países de ingresos altos en 2019 ².

El alto coste de la atención médica y la pérdida de años de vida saludable supone un reto económico y social. Por ello, todas las medidas encaminadas a su prevención y control son de vital importancia y deben ser promocionadas ³.

1.1.2. ETIOPATOGENIA.

La causa más frecuente de arteriosclerosis es el depósito de lípidos en la pared arterial, enfermedad denominada aterosclerosis.

La patogénesis de la aterosclerosis es altamente compleja. En su desarrollo intervienen la disfunción endotelial, la dislipidemia y numerosos factores inmunológicos e inflamatorios.

El endotelio vascular actúa como una interfaz biológica entre el torrente sanguíneo y la capa subendotelial, la cual es potencialmente trombogénica. La disfunción endotelial es primer paso del proceso aterosclerótico, que surge como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y el consumo de óxido nítrico. El óxido nítrico es necesario para la respuesta vasodilatadora de la pared arterial. Su reducción desencadena una compleja respuesta bioquímica que activa la permeabilidad del endotelio, pudiendo entonces penetrar en su pared mediadores bioquímicos activadores de la inflamación y la proliferación celular, que junto con la inclusión de partículas de LDL colesterol, dan lugar al inicio de la placa ateromatosa.

Esta enfermedad progresa de forma lenta e inherente con la edad, debido a un reemplazo en la pared arterial de las fibras elásticas (más abundantes en arterias centrales y de conducción) por fibras colágenas.

Otros factores precipitantes pueden contribuir a acelerar el desarrollo de la aterosclerosis, sobre todo si éstos no son controlados. Los factores de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular se clasifican en factores clásicos y factores emergentes ^{4,5,6}:

- Factores de riesgo cardiovascular clásicos:
 - La edad.
 - El sexo masculino.
 - El tabaquismo o la exposición al mismo.
 - La hipercolesterolemia.
 - Niveles bajos de HDL colesterol.
 - La hipertensión arterial.
 - La diabetes mellitus.
 - La obesidad.

- Dieta rica en grasas.
- Factores de riesgo cardiovascular emergentes:
 - Hiperhomocisteinemia.
 - Aumento del grosor íntima-media carotídeo.
 - Aumento de la rigidez arterial.
 - Calcio arterial coronario y depósito de calcio arterial extracoronario.
 - La disfunción endotelial.
 - La frecuencia cardíaca elevada por cualquier causa.
 - La hipertrofia de ventrículo izquierdo.
 - Nuevos marcadores séricos: aldosterona, leptina, anticuerpos antiLDL, BNP, homoarginina, etc.
- Condiciones clínicas que aumentan el riesgo cardiovascular y están reconocidas por lo tanto como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular:
 - La enfermedad renal crónica.
 - La hiperlipemia familiar.
 - La presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.
 - La infección por VIH, incluso en tratamiento.
 - La patología psiquiátrica en grado grave, de cualquier espectro.
 - Tratamiento activo con fármacos que afectan al metabolismo lipídico (corticoesteroides, antipsicóticos, algunos inmunosupresores).
 - Otras condiciones clínicas recientemente reconocidas como contribuyentes al desarrollo de la enfermedad cardiovascular ⁴: la fibrilación auricular, la EPOC y la apnea del sueño, el cáncer, las enfermedades inflamatorias crónicas (en especial la artritis reumatoide), el hígado graso no alcohólico, en el hombre la disfunción eréctil, y en la mujer la hipertensión gestacional, la diabetes gestacional, el ovario poliquístico, y la menopausia precoz.

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA.

Como se ha comentado anteriormente la disfunción endotelial propicia que partículas de LDL colesterol oxidadas puedan penetrar a la capa íntima. En respuesta a ello, acuden macrófagos que incorporan dichas partículas constituyendo las células espumosas que conforman el sustrato histológico de la placa ateromatosa. Estas células espumosas inician la respuesta inflamatoria mediante la liberación de diversas citocinas. En esta primera fase de la aterosclerosis se produce un engrosamiento focal de esa capa íntima de la pared arterial, como se muestra en la figura 1.

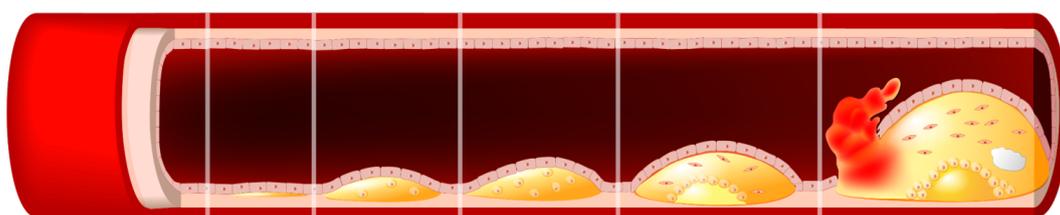


Figura 1. Evolución de la placa ateromatosa.

Progresivamente se van incorporando a esa estría grasa células de músculo liso, linfocitos T y más lípidos, aumentando progresivamente su tamaño.

Las lesiones avanzadas tienen un núcleo lipídico rodeado de una placa de fibrosis con regiones calcificadas en mayor o menor grado. La pared arterial se ve afectada por estas placas ateromatosas, perdiendo sus características fisiológicas normales y su elasticidad habitual. En placas estables no aparecen síntomas hasta que el calibre de la luz arterial se ve reducido en más de un 70%.

Al igual que el vasa vasorum de las grandes arterias, la placa ateromatosa desarrolla su propia red microvascular, la cual es patológica, débil, con tendencia a romperse, pudiendo producirse zonas de necrosis y hemorragias en su interior. Esta hemorragia intraplaca es un momento crítico en la evolución de la enfermedad, provocando una progresión acelerada de la misma, inestabilidad, y posibilidad de rotura, lo que conlleva a la aparición de un evento isquémico agudo.

1.2. LA RIGIDEZ ARTERIAL.

La principal característica de la pared arterial es su elasticidad. Las arterias poseen una gruesa pared muscular, elástica, encargada de propulsar el flujo sanguíneo desde su salida a nivel del ventrículo hasta los capilares distales.

La composición histológica de esta capa muscular no es homogénea en todo el árbol arterial. A medida que decrece el diámetro arterial, se va reduciendo la cantidad de fibras elásticas y aumentando la proporción de fibras musculares; por este motivo la distensibilidad de la pared a nivel distal es menor que a nivel proximal. Sumado a estas diferencias histológicas, la pared arterial posee marcada anisotropía. Estas dos características hacen que el estudio del comportamiento mecánico de las arterias sea extremadamente complejo incluso en sujetos sanos.

El estudio de la onda de pulso arterial refleja dos componentes (ver figura 2). El primero representa la onda producida por la sístole ventricular. El segundo representa la onda de presión reflejada retrógradamente desde la periferia del árbol arterial, ya que se produce una onda rebotada en cada ramificación del árbol arterial. Esta onda reflejada de forma fisiológica en un árbol arterial sano y elástico vuelve a la raíz aórtica en fase de diástole cardiaca por ser el momento de menor presión. En sujetos con rigidez arterial aumentada, esta onda se refleja antes, durante la sístole cardiaca, contribuyendo a un aumento patológico de la presión arterial sistólica ^{7,8} y al remodelado y posterior disfunción del ventrículo izquierdo ⁹.

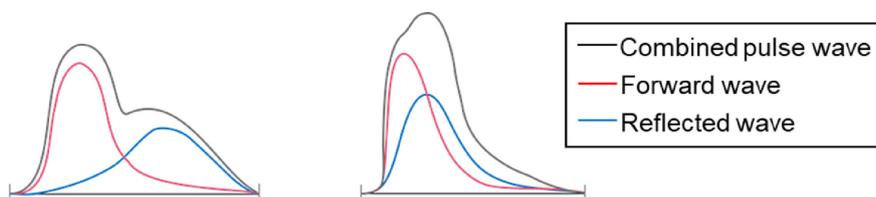


Figura 2. Onda de pulso arterial, con rigidez arterial normal y con rigidez aumentada. Imagen tomada de ¹⁰.

La pérdida de la elasticidad normal de la pared arterial se produce inexorablemente por la edad. El proceso puede ser acelerado por la acción de todos los factores de riesgo cardiovascular comentados. Esta disminución de la elasticidad se llama rigidez arterial,

la cual puede ser cuantificada por diversos métodos y está considerada como un predictor de enfermedad y mortalidad cardiovascular independiente ¹¹, recogida como tal en las guías actuales de práctica clínica de enfermedad cardiovascular y diabetes ^{4,12}.

La rigidez arterial está directamente relacionada con la edad vascular y con el riesgo de progresión de la aterosclerosis. Precipita una disfunción hemodinámica que se traduce en alteración de la perfusión coronaria, renal y cerebral ^{8,10}.

Aunque la relación entre la rigidez aórtica y el riesgo de enfermedad cardiovascular es continua, un aumento de la rigidez expresado como velocidad de onda de pulso aórtico por encima de 12 m/s en sujetos hipertensos de mediana edad es claramente patológico ¹³, y superior a 10 m/s se considera indicador de daño vascular ^{14,15}. No llega a ser considerado aún un factor modificador para el cálculo del riesgo vascular global. Este hecho, junto con la dificultad en su medición, condiciona actualmente su uso en práctica clínica habitual y en la toma de decisiones terapéuticas ⁴.

1.2.1 MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL.

La medición invasiva de la rigidez arterial requiere la cateterización de la aorta. La medición no invasiva de la rigidez arterial se basa en métodos que analizan la onda de presión del pulso en otras arterias más periféricas, basados en tonometría de aplanamiento o en oscilometría ⁸.

La medición no invasiva de la rigidez arterial puede estimarse por diversos métodos ^{7,11,16}.

- Medición directa no invasiva regional. La determinación regional conlleva la medición de la velocidad de onda de pulso (VOP o PWV por sus siglas en inglés) entre dos puntos anatómicos separados, dividiendo la distancia entre esos dos puntos anatómicos por el tiempo de tránsito de la onda de pulso para recorrer esa distancia, expresado en metros/segundo. Se suelen utilizar la distancia carótido-femoral, carótido-braquial o cardio-fémoro-tibial.

Para su medición se utilizan mecanotransductores, tonómetros, dispositivos basados en la oscilometría o sondas Doppler.

Actualmente se considera como gold estándar la velocidad de onda de pulso carótido-femoral; un valor superior a 10 m/s se considera indicador de daño vascular ^{14,15}, frente al valor previo de 12 m/s que se planteó en 2016.

- Medición directa no invasiva local. En este caso no se estudia el comportamiento arterial entre dos puntos, si no solo en un punto de árbol arterial, analizando la diferencia de diámetro arterial entre la sístole y la diástole cardiaca mediante alguna prueba de imagen, habitualmente por ecografía. Diversos índices se derivan de este estudio, como es la complianza arterial, el índice de rigidez β , estimación de la VOP local o del índice de aumento local.
- Análisis de las ondas de pulso.
 - o A nivel central: implica el análisis de la onda de presión de la arteria carótida, braquial o radial, habitualmente por tonometría. Posteriormente, mediante algoritmos específicos, se traduce en parámetros de formas de ondas centrales, como la presión central aórtica, la presión de aumento aórtico o el índice de aumento (AIx).

- A nivel periférico: mediante fotopleletismografía en los dedos de la mano.

Estas mediciones traducen una serie de índices de rigidez, de los cuales están validados 16,17:

- Velocidad de onda de pulso carótido-femoral, siendo esta determinación el gold estándar, y velocidad de onda de pulso brazo-tobillo.
- Índice de aumento arterial (IAx) obtenido a partir del análisis de la onda de pulso y se define como el cociente entre la diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico de la curva de presión arterial, dividido entre la presión de pulso.

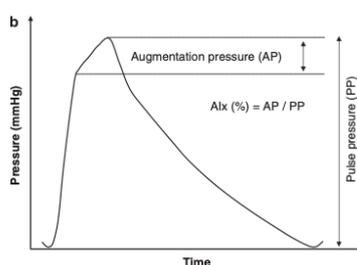


Figura 3. Índice de aumento (AIx), tomado de ⁹.

- Índice vascular cardio-tobillo (CAVI), más extendido su determinación por su facilidad de uso y porque es un índice independiente de los valores de presión arterial en el momento de la determinación. Refleja de forma conjunta la rigidez de la aorta, arterial femoral y tibial. En la cohorte estudiada de Elousa-Bayés, en población española, un CAVI mayor de 9 se asociaba con la presencia de otros factores de RCV ^{17,18}.

Existen diversos estudios que correlacionan la rigidez arterial regional (medición en dos puntos separados) con la local (medición en un único punto), con vistas a simplificar su determinación ¹¹.

1.2.2. MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL A NIVEL PERIFÉRICO.

La medición de la rigidez arterial a nivel periférico digital aún no está validada. Sin embargo, su facilidad de uso y la rapidez en la medición harían de este dispositivo la herramienta más propicia para el clínico en su práctica diaria.

El transductor fotopletoemográfico usado para la medición de la rigidez arterial a nivel digital transmite luz infrarroja a través del dedo, la cual traduce el volumen sanguíneo en el pulpejo del dedo y sus cambios con cada onda de pulso. El sistema promedia la señal transmitida durante treinta segundos y obtiene una única onda de pulso de volumen. El análisis de esta onda de pulso está compuesto por el pico sistólico y la onda reflejada desde las bifurcaciones arteriales distales, y traduce dos índices de rigidez arterial: el tono vascular expresado mediante un índice de reflexión RI (definido mediante porcentaje, figura 4) y la rigidez vascular expresada mediante el índice de rigidez SI (definido en m/s, ver figura 5).

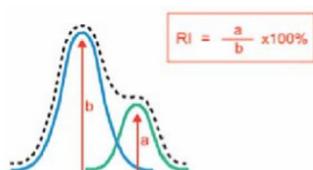


Figura 4. Tono vascular.

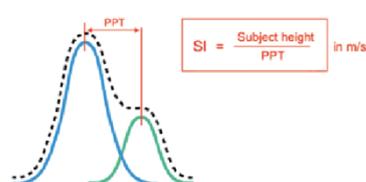


Figura 5. Rigidez vascular.

El índice de reflexión (RI) es un cociente entre la altura que alcanza la onda de reflexión (a) y la de la onda sistólica (b), expresado en porcentaje. Es una medida del tono vascular de las arterias de pequeño calibre, con diámetro menor a 2,5 mm.

El índice de rigidez (SI) es un cociente entre la altura del paciente y el tiempo transcurrido entre los picos b y a. Es una medida de la velocidad de la propagación de la onda de pulso y se relaciona con la rigidez de las arterias de mayor calibre.

El PPT es el tiempo transcurrido entre el pico sistólico y el diastólico. Se puede inferir que es tiempo que tarda la onda de presión en viajar desde el inicio de la aorta hasta las arterias más distales del cuerpo, y desde allí su reflejo hasta la aorta. Esta distancia recorrida se desconoce, pero es proporcional a la altura del sujeto.

Se han publicado diversos estudios con determinaciones de la rigidez arterial a nivel digital, sin estar aún correctamente definida su correlación con la medición a nivel central o los puntos de corte.

El estudio poblacional Gutenberg Health, realizado en Alemania, publicado en 2022, recoge 15010 sujetos sanos a partir de 2007 con seguimiento a 5 años, cuyo objetivo principal fue comparar el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular y diabetes en personas que trabajan más o menos de 40 horas semanales. Del total, 7241 sujetos tienen realizada determinación de rigidez arterial periférica mediante fotopletoisografía a nivel digital. Al inicio del seguimiento el valor de SI medio es de 7,25 m/s en sujetos sanos con una edad media de 48,3 años ¹⁹.

Brillante²⁰ presenta una muestra de 152 sujetos sanos (población australiana), sin ningún FRCV conocido, con una edad media de 36 años y un IMC de 25,2, con un valor medio de SI de 8,17 m/s y 73% para RI. Concluye que los rangos de normalidad para estos valores dependen de la edad, la raza, los niveles de lípidos, la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

Gunarathne²¹ et al. también estudia la rigidez arterial mediante fotopletoisografía digital en 187 sujetos sanos y lo compara con 60 personas con algún factor de riesgo cardiovascular establecido, reclutados desde atención primaria en Birmingham. El valor medio de SI en sujetos sanos es de 9.3 m/s en varones y 8,4 m/s en mujeres, con una edad media de 45.8 años. En las personas con FRCV el valor medio de SI es mayor, de 10,9 m/s en varones y 10,1 m/s en mujeres.

Obeid²² et al. publica en 2021 un estudio que compara la medición de la rigidez arterial a nivel periférico, frente a las mediciones centrales, colocando sensores piezoeléctricos de forma simultánea a nivel carotídeo, radial y digital en un dedo de la mano, comparando las 3 ondas de pulso entre sí y las diferencias entre los índices carótida-radial y carótida-digital, observando que los algoritmos son igualmente válidos en arterias de pequeño calibre.

Clarenbach⁹ et al. publica en 2012 un estudio que correlaciona la medición de la rigidez arterial por tonometría local en arteria radial mediante el valor de AIx con el valor de SI por fotopletoisografía digital. Concluye que la correlación entre ambas determinaciones

es moderada, pudiendo utilizarse el valor de SI en lugar del AIx, con un coeficiente de correlación de Pearson r de 0,48, como se muestra en la figura 5. Además, concluye que SI es mejor predictor de RV que AIx en pacientes con riesgo cardiovascular medio y alto. Proponen que un valor de SI mayor de 7.14 m/s predice un aumento del riesgo vascular del sujeto. En el grupo de sujetos con dos o más FRCV ($n=41$) el valor medio de SI es de 9.4 m/s.

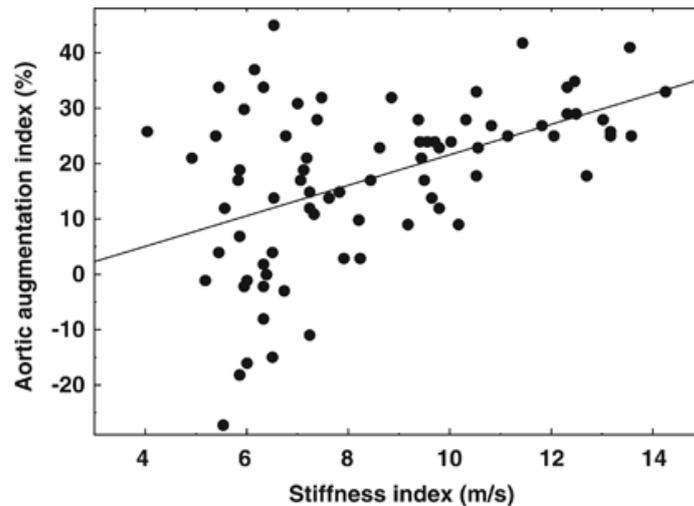


Gráfico 3. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el valor de índice de rigidez (SI) mediante análisis del volumen de pulso digital por fotopleletismografía y el valor del índice de aumento aórtico (AIx) determinado por tonometría de aplanamiento radial ($r=0.48$, $p< 0,001$). Tomado de ⁹.

De forma superponible, el estudio de Woodman²³ et al. correlaciona el valor la VOP carótido-femoral con el de SI a nivel digital y con el AIx medido a nivel radial, coeficiente de correlación de Pearson $r=58$ y 0.75 respectivamente.

1.2.3. MODIFICACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL CON DIFERENTES TRATAMIENTOS.

El informe de posicionamiento de European Society of Cardiology (ESC) para biomarcadores en prevención cardiovascular, define la rigidez arterial como un parámetro con alta sensibilidad para mostrar cambios en respuesta a los tratamientos planteados en

el transcurso de un tiempo moderado, medido como velocidad de onda de pulso cardio-femoral y braquial-tobillo ¹⁷.

Existen diversidad de estudios que demuestran la contribución de diferentes terapias en la reducción de los índices de rigidez arterial ⁸.

El estudio RORA-AS estudia el efecto de rosuvastatina en sujetos con artritis inflamatoria sobre la rigidez arterial, medida ésta en base al índice de aumento (Aix), la velocidad de la onda de pulso aórtica y la presión arterial sistólica. Tras 18 meses de tratamiento observan mejoras en las 3 variables principales de forma significativa ²⁴.

Sahebkar²⁵ presenta un metaanálisis en 2016 de los ensayos clínicos existentes que analizaban los efectos de la terapia con estatinas sobre la rigidez arterial medida como índice de aumento (Aix). Concluye que toda terapia estatínica mejora este parámetro a nivel aórtico de forma significativa independientemente de los descensos en los niveles de colesterol total producidos.

Los fármacos antihipertensivos reducen en general la rigidez arterial ¹⁰. Los IECAs han demostrado un descenso en la rigidez arterial independientemente de las cifras de presión arterial alcanzadas ¹¹.

Algunos fármacos antidiabéticos también mejoran los índices de rigidez arterial. Liraglutide mostró un descenso de la rigidez arterial de -1,5 m/s, medida mediante VOP carótido-femoral, a los seis meses de tratamiento ²⁶. El metaanálisis de Batzias²⁷ refleja mejoría en la VOP a nivel de la arteria braquial, tanto con inhibidores de la DPP4, de forma leve, como con los análogos del GLP1, de forma más notable. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 mostraron mejoría de la disfunción endotelial.

Los estudios de Kim HL.²⁸ et al. y de Tolosa S.²⁹ et al. sugieren que la obesidad visceral aumenta la rigidez arterial. A mayor porcentaje de masa grasa, mayores valores de rigidez arterial medida por VOP braquial-tobillo. Por ello, podemos deducir que aquellos fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad pueden mejorar los parámetros de rigidez arterial.

Nuestro trabajo investiga el efecto de los fármacos análogos del receptor de GLP1 sobre la distensibilidad vascular.

1.3.LA DIABETES MELLITUS.

La diabetes es una enfermedad degenerativa del páncreas endocrino en la que diversos factores genéticos y ambientales conllevan a una pérdida o disfunción de células β , encargadas de secretar insulina. Unido esto a una resistencia periférica a la acción de la insulina, en mayor o menor grado, se precipita un estado de hiperglucemia.

Cuando aparece la hiperglucemia, en todos los tipos de diabetes, el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas es similar, si bien la forma y la temporalidad de su evolución es diferente.

La diabetes tipo 2 supone más del 90% de la diabetes en la edad adulta. No está mediada por autoinmunidad, a diferencia de la diabetes tipo 1a y de la diabetes tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto). En la diabetes tipo 2, al inicio de la enfermedad, predomina la disminución de la secreción de insulina por la célula β y la resistencia periférica a su acción. Al cabo de los años, la masa efectiva de células β se va reduciendo de forma progresiva.

La presentación clínica típica de hiperglucemia sintomática en la diabetes tipo 2 con poliuria, polidipsia, nicturia y pérdida de peso es cada vez menos frecuente gracias a los esfuerzos para su detección precoz y la accesibilidad de la población general a los servicios sanitarios en países desarrollados. Lo más habitual es que se detecte como una hiperglucemia asintomática.

El diagnóstico se establece gracias a controles analíticos rutinarios. En la tabla 1 se exponen los criterios diagnósticos actualizados de la American Diabetes Association (ADA) en 2023 ³⁰.

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia se asocian con enfermedad arteriosclerótica. La diabetes mellitus acelera el proceso aterosclerótico y además asocia mayor riesgo de padecer hipertensión y dislipemia, a su vez factores que per se contribuyen al proceso aterosclerótico.

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes
FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes. ADA 2023 ³⁰.

El metaanálisis de Sarwar et al ³¹, de 102 estudios prospectivos demostró que la diabetes duplica el riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y muerte por enfermedad cardiovascular, como puede observarse en el gráfico X. Este aumento del riesgo es independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, siendo mayor el riesgo en mujeres y en edades más tempranas. La duración de la enfermedad, el mal control glucémico y la presencia de complicaciones microvasculares aumentan tanto el riesgo relativo y absoluto de eventos cardiovasculares. Aun con glucemias por debajo del umbral para el diagnóstico de diabetes, existe riesgo de enfermedad coronaria, el cual aumenta con la concentración de glucosa ^{31,32}.

Según la OMS la diabetes y la nefropatía diabética causaron dos millones de muertes de 2019 ³³.

Los diabéticos tienen el doble de riesgo que la población no diabética para desarrollar enfermedad aterosclerótica³¹, tal y como se puede comprobar en el siguiente gráfico tomado del metaanálisis de Sarwar³¹ de 2010.

	Number of cases		HR (95% CI)	I ² (95% CI)
Coronary heart disease*	26 505		2.00 (1.83-2.19)	64 (54-71)
Coronary death	11 556		2.31 (2.05-2.60)	41 (24-54)
Non-fatal myocardial infarction	14 741		1.82 (1.64-2.03)	37 (19-51)
Stroke subtypes*				
Ischaemic stroke	3799		2.27 (1.95-2.65)	1 (0-20)
Haemorrhagic stroke	1183		1.56 (1.19-2.05)	0 (0-26)
Unclassified stroke	4973		1.84 (1.59-2.13)	33 (12-48)
Other vascular deaths	3826		1.73 (1.51-1.98)	0 (0-26)

Gráfico 4. Hazard Ratio para enfermedad cardiovascular en personas diabéticas frente a no diabéticos. Tomado de ³¹.

1.3.1. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS.

Desde la publicación del estudio del UKPDS de 1998 se fija como objetivo de HbA1c un valor inferior al 7%, tras demostrar menor tasa de complicaciones microvasculares y mortalidad relacionada con la diabetes con este objetivo de control metabólico más estricto hasta esa fecha³⁴.

Un objetivo más intensivo de control glucémico con HbA1c inferior o igual a 6.5% se asocia con un descenso de los eventos cardiovasculares (combinado mayores y menores) en el ensayo clínico realizado por el Grupo ADVANCE, si bien esta reducción global es fundamentalmente a expensas de una disminución de la aparición de nefropatía diabética. La reducción de eventos mayores *per se* no pudo ser constatada³⁵. En este estudio los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento intensivo debían recibir tratamiento con gliclazida, más todo el arsenal terapéutico asociado preciso para alcanzar dicho objetivo.

En el estudio de Duckworth et al.³⁶ realizado en veteranos diabéticos mal controlados, no se consigue demostrar que un objetivo de control glucémico estricto (definido como un descenso de la HbA1c de al menos 1.5%) reduzca de forma significativa ni la mortalidad ni los eventos cardiovasculares frente al grupo de control glucémico no estricto (HbA1c al final del seguimiento 6.9% frente al 8.4%), con una tasa de hipoglucemia mayor.

En el ensayo clínico ACCORD, diseñado para valorar el control de la presión arterial en sujetos diabéticos, el subanálisis de control glucémico estricto frente al estándar mostraba un preocupante aumento de los eventos cardiovasculares mayores³⁷.

Tras estos ensayos el objetivo de control glucémico se fija en una HbA1c inferior al 7% en general, como se muestra en las tablas 2 y 3. En diabéticos no frágiles y sin enfermedad cardiovascular establecida es recomendable alcanzar una HbA1c inferior a 6.5%. En personas frágiles o añosas se puede establecer un objetivo menos estricto del 8%^{4,30}.

Glycaemia targets		
A target HbA1c for the reduction of CVD risk and microvascular complications of DM of <7.0% (53 mmol/mol) is recommended for the majority of adults with either type 1 or type 2 DM. ^{587,588}	I	A
For patients with a long duration of DM and in old or frail adults, a relaxing of the HbA1c targets (i.e. less stringent) should be considered. ⁵⁸⁸	IIa	B
A target HbA1c of ≤6.5% (48 mmol/mol) should be considered at diagnosis or early in the course of type 2 DM in persons who are not frail and do not have ASCVD. ^{587,588}	IIa	B

Tabla 2. Objetivos de control glucémico según la ESC. Tomado de ⁴.

Table 6.3—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes	
A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*#
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. #CGM may be used to assess glycemic target as noted in Recommendation 6.5b and Fig. 6.1. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations (as per Fig. 6.2). †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in people with diabetes.

Tabla 3. Objetivos de control glucémico de la ADA 2023. Tomado de ³⁰.

1.3.2. GRUPOS TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES.

A continuación, enumeramos los distintos grupos de antidiabéticos disponibles:

- Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina por la célula pancreática.
- Biguanidas: aumentan la sensibilidad de la insulina en el tejido pancreático lo que disminuyen la glucogénesis a nivel hepático.
- Tiazolidinadionas: aumentan la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos.
- Meglitinidas: también estimulan la secreción de insulina por la célula pancreática.
- Inhibidores de la alfa-glucosidasa: retrasan la hidrólisis de los hidratos de carbono a nivel intestinal disminuyendo su absorción.
- Inhibidores de la DPP4: prolongan la vida media de las incretinas, las cuales estimulan la secreción de insulina.
- Inhibidores del cotrasportador sodio-glucosa de tipo 2: reduce la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica.
- Análogos de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1: simulan la acción del GLP1 nativo mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón, cuando la glucosa en sangre es elevada.
- Grupo de las insulinas.

1.3.3. ANTIDIABÉTICOS ANÁLOGOS DE LOS RECEPTORES DEL GLP1.

Los análogos de los receptores del GLP1 (arGLP1) son un grupo terapéutico de antidiabéticos, que como se ha comentado con anterioridad, simulan el efecto del péptido incretínico GLP1 nativo.

En 2015 la Agencia española del medicamento emite su último informe sobre la utilización de antidiabéticos en España ³⁸. Entonces acababan de ser comercializados en nuestro país los llamados entonces “nuevos antidiabéticos”: los primeros análogos del

GLP1 (exenatide en 2009 y liraglutide en 2011) y dapagliflozina (el primer iSGLT2) en 2013. A partir de 2015, es cuando aumenta exponencialmente el uso de estos nuevos antidiabéticos.

Actualmente en España los arGLP1 que están comercializados son: exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide y semaglutide, este último el único disponible en presentación oral, además de la inyectable.

Todos ellos pueden ser usados en monoterapia, en combinación con otros antidiabéticos o con insulinas.

No se recomienda su uso combinado con iDPP4 por actuar ambos grupos terapéuticos en la vía de las incretinas.

A pesar de los mecanismos de acción comunes, los arGLP1 difieren en estructura, perfil farmacocinético y efectos clínicos ³⁹.

La exenatide y lixisenatide tienen vida media corta y precisan ser administrados cada 12 horas o cada 24 horas respectivamente ^{40,41}. Su vida media es de 5 horas, con una mayor reducción de la glucemia posprandial en la comida posterior a su administración, pero con mayores efectos secundarios gastrointestinales. Pueden ser utilizados en enfermedad renal crónica hasta un FG de 30 ml/min².

Liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide y semaglutide son de acción prolongada, por lo que inducen un mayor efecto sobre la glucemia en ayunas y sobre la reducción de la HbA1c, más que sobre la glucemia posprandial. Todos ellos se administran una vez cada dos semanas salvo exenatide LAR que se administra semanalmente. Todos ellos pueden ser utilizados sin ajuste de dosis en enfermedad renal crónica hasta un FG de 15 ml/min², excepto exenatide LAR que no se recomienda su uso con FG menores de 30 ml/min² ^{42,43,44,45}.

Todos ellos tienen una muy alta potencia para alcanzar el objetivo del control glucémico ³⁰ con un riesgo mínimo de hipoglucemias, puesto que su efecto es dependiente de los niveles de glucosa en sangre.

Se describe un descenso de la HbA1c de hasta 1.8% y de menos 6.5 Kg de peso con semaglutide a dosis de 1 mg subcutáneo semanal tras 40 semanas de tratamiento ³⁹. Con dulaglutide se describe un descenso de -1.51% de Hb glicosilada a dosis de 1,5 mg a la semana en asociación con metformina ⁴⁶, y de -0,78% en monoterapia ⁴⁷, ambos estudios tras 26 semanas de tratamiento.

Semaglutide es el único arGLP1 que existe en presentación oral, y debe ser administrado diariamente en ayunas. Su potencia en el control de la glucemia y en la reducción de peso es menor que en la presentación inyectable.

En el metaanálisis de Tsapas et al. ⁴⁸ de 2020 se describe la mayor potencia de los arGLP1 para el descenso de la HbA1c frente a resto de hipoglucemiantes y frente a insulinterapia, tanto en pacientes tratados de novo como en pacientes pretratados con metformina, como se muestra en la figura 6: -1.48% para semaglutide subcutánea, -1.45% para liraglutide y -1.29% para dulaglutide en sujetos *naive*; los restantes antidiabéticos tienen un descenso menos pronunciado, encabezados por canagliflozina con -1.02% HbA1c, como se recoge en la figura 6.

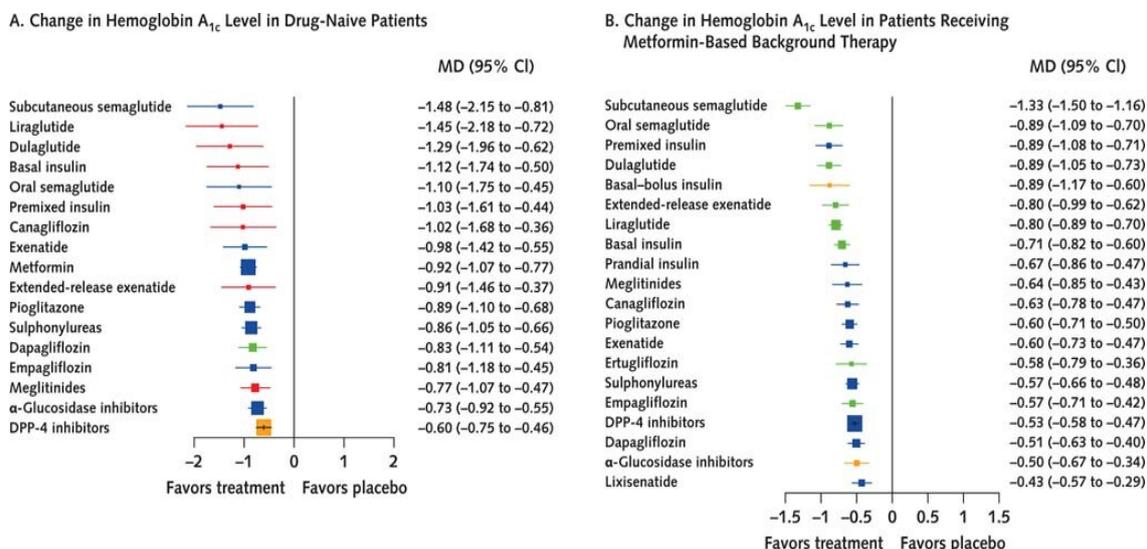


Figura 6. Descenso de la HbA1c de diferentes hipoglucemiantes frente a placebo, A: pacientes de nuevo tratamiento, B: pacientes pretratados con metformina. Tomado de ⁴⁸.

1.3.3.1. EFECTO INCRETÍNICO E INTESTINAL.

El efecto incretínico (*INtestinal seCRETion of INSulin*) se define como el aumento de la secreción de insulina a nivel pancreático en respuesta a la ingesta alimentaria, la absorción de nutrientes por el intestino y el consecuente aumento de los niveles de glucosa circulante en sangre. Este efecto está mediado por dos hormonas incretinas fundamentales, el GLP1 (péptido similar al glucagón de tipo 1) y el GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) que son secretadas por las células intestinales. Ambas incretinas se unen a sus receptores específicos en las células β pancreáticas estimulando una liberación de insulina, la cual es dependiente de los niveles de glucosa circulante en sangre ^{49,50}.

El GLP1 en la célula β pancreática, además de estimular la secreción de insulina, estimula la neogénesis celular e inhibe la secreción de glucagón, responsable de la secreción endógena de glucosa. A nivel intestinal tiene como efecto añadido retrasar el vaciamiento gástrico, lo que traduce una sensación de saciedad precoz ^{49,50}.

Las consecuencias del efecto de GLP1, tanto la estimulación de la secreción insulínica postprandial, como el retraso del vaciado gástrico, lo han convertido en una diana terapéutica primordial frente a la diabetes.

Los niveles circulantes de estos dos péptidos disminuyen rápidamente tras su liberación debido al efecto de una enzima proteolítica denominada dipeptidilpeptidasa 4 ⁵⁰.

1.3.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS arGLP1.

La administración continua intravenosa de GLP1 reduce la glucosa en sangre a niveles casi normales tanto en ayunas como en estado posprandial en sujetos humanos diabéticos a través de la inhibición del vaciamiento gástrico y la secreción de glucagón, y la estimulación de la secreción de insulina. En infusión subcutánea continua redujo significativamente tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, en asociación con una reducción del 1,3 % en la HbA1c ⁵⁰.

La administración de arGLP1, imita todas las acciones hipoglucemiantes del GLP1, pero son varios órdenes de magnitud más potente que el GLP1 nativo, con una acción más prolongada ⁵⁰. El efecto farmacológico inducido es muy superior al GLP1 endógeno, potenciando tanto sus efectos pancreáticos, como los efectos extrapancreáticos, muchos de ellos beneficiosos para el tratamiento integral del paciente con diabetes.

A nivel de los islotes pancreáticos promueven la proliferación y expansión de las células β pancreáticas, comprobado en roedores diabéticos y no diabéticos, e inhiben las vías apoptóticas ⁵⁰.

1.3.3.3. OTROS EFECTOS DE LOS arGLP1.

Se han identificado receptores de GLP-1 en diversos tejidos extrapancreáticos, en estómago y duodeno, y a nivel extraintestinal en tronco cerebral, tálamo, hipotálamo, hipocampo, miocardio, pulmones, riñón, tejido muscular, adipocitos, músculo liso vascular, células endoteliales, monocitos, macrófagos y hepatocitos. La presencia de receptores en tan diversos tejidos apoya la posibilidad de activación de efectos intracelulares en cada una de ellas ^{49,50,51}.

Otros efectos pleiotrópicos, algunos de los cuales aún se desconoce su mecanismo de acción exacto, son la estimulación de la neurogénesis, disminución de la esteatosis, aumento de la natriuresis, aumento del gasto cardiaco, etc ⁵⁰.

El término que mejor definiría la acción sobre estas células es sin duda citoprotección, especialmente en respuesta a la isquemia o a la agresión tisular mediada por tóxicos ⁵⁰.

a) Reducción del peso corporal.

Existen receptores de GLP1 en las neuronas del centro de la saciedad. Aunque el GLP1 endógeno puede cruzar la barrera hematoencefálica, no pueden hacerlo los arGLP1 por su alto peso molecular. Sin embargo, el retraso del vaciado gástrico y la distensión gástrica promueven la síntesis de receptores de GLP1 en el sistema nervioso central ⁵⁰.

En los adipocitos estimulan la lipólisis. Estos dos efectos, unido a la acción hipoglucemiante, explican su papel en la regulación del apetito y del peso corporal.

Esta pérdida de peso es muy variable entre personas, así hay pacientes que mostraron una pérdida de peso de hasta 25 kg, mientras que en el 16% de los casos no se produjeron variaciones, o incluso se observó ganancia ponderal.

Los resultados obtenidos con exenatida diaria, liraglutida, albiglutida y dulaglutida, y lixisenatida son indicativos de que la reducción ponderal tiene lugar predominantemente a expensas de la masa grasa total y visceral.

En general, la pérdida de peso es de mayor magnitud cuanto más elevado es el exceso ponderal de partida. No parece que la coexistencia de náuseas o vómitos, relativamente frecuentes en las fases iniciales del tratamiento, constituya un elemento determinante en la pérdida de peso. Actualmente, la liraglutida está autorizada a dosis de 3 mg/día para el tratamiento de la obesidad, alcanzando reducciones superiores a 10 kg en 1 año, y manteniéndose el rendimiento durante 2 años⁵².

Una pérdida de peso de tan solo un 3 a un 7% reduce el riesgo de diabetes en personas en riesgo y mejora la glucemia en personas con diabetes. Pérdidas de peso superiores y sostenidas (>10 %) generalmente otorgan mayores beneficios, incluidos los efectos deletéreos de la propia enfermedad e incluso la posible remisión de la diabetes, y pueden mejorar la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo³⁰.

b) Efectos cardiovasculares.

El tratamiento con los arGLP-1 se asocia a descensos de las cifras de presión arterial, especialmente la sistólica de hasta 9 mmHg y de hasta 3 mmHg de la presión diastólica⁵². La reducción ponderal puede desempeñar un papel en este fenómeno, sin embargo, otras acciones, como el efecto vasodilatador y estimulador de la natriuresis a través de la estimulación de la secreción de péptido natriurético auricular, visto con la liraglutida, capaz de un efecto vasodilatador al relajar el músculo liso vascular, pueden ser responsables. Como sucede con el peso y la HbA1c, cuanto más elevada sea la PA de inicio, mayor será el descenso⁵¹. La estimulación del receptor del GLP1 se asocia a un

efecto vasodilatador y a la protección de la isquemia miocárdica, así exenatida, liraglutida y lixisenatida son eficaces en la reducción del tamaño del infarto tras la ligadura de la arteria coronaria ⁵².

c) Efecto antiinflamatorio antiaterogénico.

El efecto antiinflamatorio de los arGLP-1 se ha demostrado en la clínica por una reducción de radicales libres, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interleucina-6, proteína amiloide A y proteína quimioatrayente de monocitos, así como de metaloproteinasa-9. Inhiben el estrés oxidativo inducido por el TNF en células endoteliales y ejercen un efecto antiapoptótico a dicho nivel; reducen las moléculas de adhesión y de otros FRCV, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 y el péptido natriurético tipo B, y participan en la inhibición del receptor de productos de glicosilación avanzada ^{51,53}.

Se ha descrito un efecto antiaterogénico, previniendo el desarrollo de lesiones arterioscleróticas o estabilizando las placas ya constituida en modelos experimentales. La traducción clínica de estos efectos es evidente en la disminución significativa del grosor íntima-media carotídeo, demostrado con liraglutida durante 8 meses de tratamiento, no relacionado con la mejoría en la HbA1c o del perfil lipídico ⁵¹.

Exenatide también redujo los marcadores de estrés oxidativo posprandial p-MDA y p-oxLDL ⁵⁴.

d) Efectos a nivel renal.

En seres humanos sanos, la infusión del GLP-1 es capaz de inhibir la reabsorción tubular de sodio, pero sin modificar de forma significativa el filtrado o el flujo renal. También se ha comprobado un efecto reductor del 19% en la concentración plasmática de angiotensina II. Los efectos antiinflamatorios del GLP-1 también muestran un efecto protector del desarrollo de nefropatía diabética, con reducción de la microalbuminuria.

Estos efectos han sido observados en paciente tratados con liraglutide y con semaglutide en los ensayos LEADER ⁵⁵ y SUSTAIN-6 ⁵⁶ respectivamente.

Los ensayos LEADER⁵⁵ y REWIND⁵⁷ reportaron una reducción del riesgo de desarrollar macroalbuminuria mayor del 20%⁵³.

En el metaanálisis de Sattar⁵⁸ et al, la mejoría de los objetivos renales compuestos (deterioro de la función renal y aparición de macroalbuminuria), se confirma tanto con liraglutide, como con semaglutide y con dulaglutide, analizado en la figura 7.

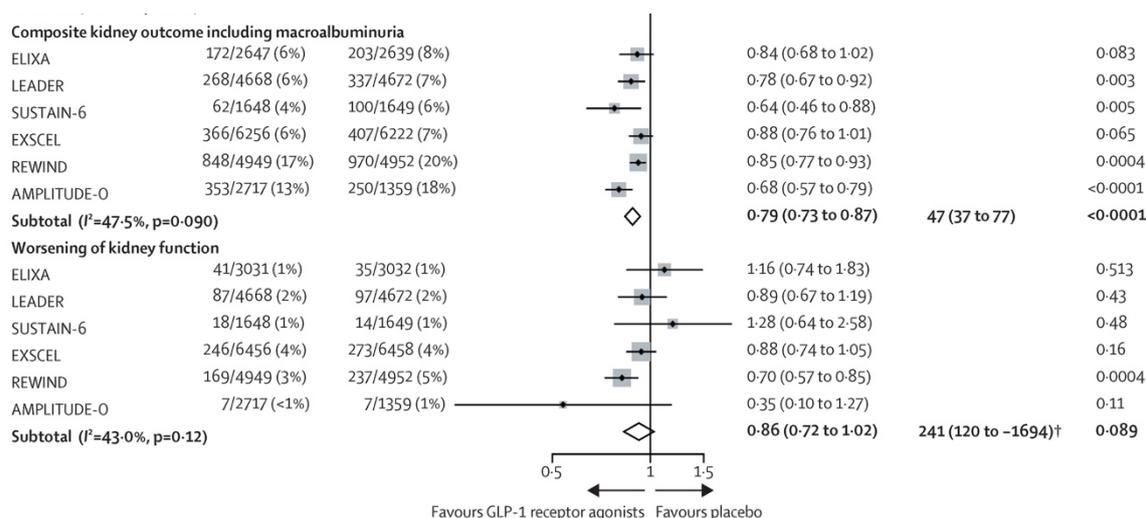


Figura 7. Efecto sobre objetivos de función renal con los arGLP1, tomado de ⁵⁸. ELIXA, lixisenatide. LEADER, liraglutide. SUSTAIN6, semaglutide. EXSCEL, exenatide. HARMONY, albiglutide. REWIND, dulaglutide. PIONEER6, semaglutide oral. AMPLITUDE-O, efpeglenatide.

e) Otros efectos.

- Efecto sobre el metabolismo lipídico: reducción de la producción y absorción de lípidos intestinales. El tratamiento con exenatida reduce los triglicéridos séricos posprandiales, la apolipoproteína-B48, el VLDL-C calculado⁵⁴.
- Efecto hepatoprotector: reversión de la esteatohepatitis, disminución de los niveles de transaminasas y protección frente a la fibrosis^{51,54}. En estudio su posible indicación en esteatohepatitis no alcohólica con resultados iniciales prometedores.
- Efecto neuroprotector ⁵⁹, aunque aún no se ha podido demostrar ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

1.3.3.4. SEGURIDAD CARDIOVASCULAR.

El primer ensayo clínico de no inferioridad para evaluar los efectos cardiovasculares de un arGLP1 frente a placebo en diabéticos fue el ELIXA con lixisenatide, que concluyó que el inicio de tratamiento con lixisenatide en diabéticos con un síndrome coronario agudo reciente, no aumentaba el riesgo de nuevo eventos vasculares mayores⁶⁰.

Posteriormente no solo han demostrado su no inferioridad frente a placebo, sino la superioridad.

En 2016 se publica el ensayo clínico LEADER⁵⁵, multicéntrico, internacional y doble ciego con liraglutide frente a placebo, mostrando unos excelentes resultados en prevención de eventos y mortalidad cardiovascular, independiente de la mejoría del control glucémico.

La mejoría con liraglutide en el perfil glucémico, lipídico y el descenso de parámetros antropométricos también se observa en pacientes insulinizados previamente, incluso con altos requerimientos insulínicos según otro ensayo clínico, con muestra independiente de la de LEADER, publicado igualmente en 2016⁶².

Posteriormente el ensayo clínico SUSTAIN-6⁵⁶ doble ciego con semaglutide frente placebo, concluyó que en sujetos diabéticos tipo 2, tras 2.1 años de tratamiento, la tasa de eventos cardiovasculares era significativamente inferior a la de placebo, confirmándose el objetivo inicial de no inferioridad frente a placebo.

En el metaanálisis de Sattar⁵⁸ de 2021, el análisis conjunto de los diferentes arGLP1 evidencia una reducción del riesgo relativo del 14% en los MACE (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, mortales o no mortales) frente a placebo, ver figura 8. El NNT fue de 65 pacientes y la mediana de seguimiento de 3 años.

La reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad por causa cardiovascular se asume para liraglutide, semaglutide y dulaglutide, analizado en los ensayos clínicos LEADER⁵⁵, SUSTAIN-6⁵⁶ (para semaglutide subcutánea), PIONEER6⁶³ (para semaglutide oral), Y REWIND⁵⁷ respectivamente.

Para exenatide y lixisenatide el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular es neutro.

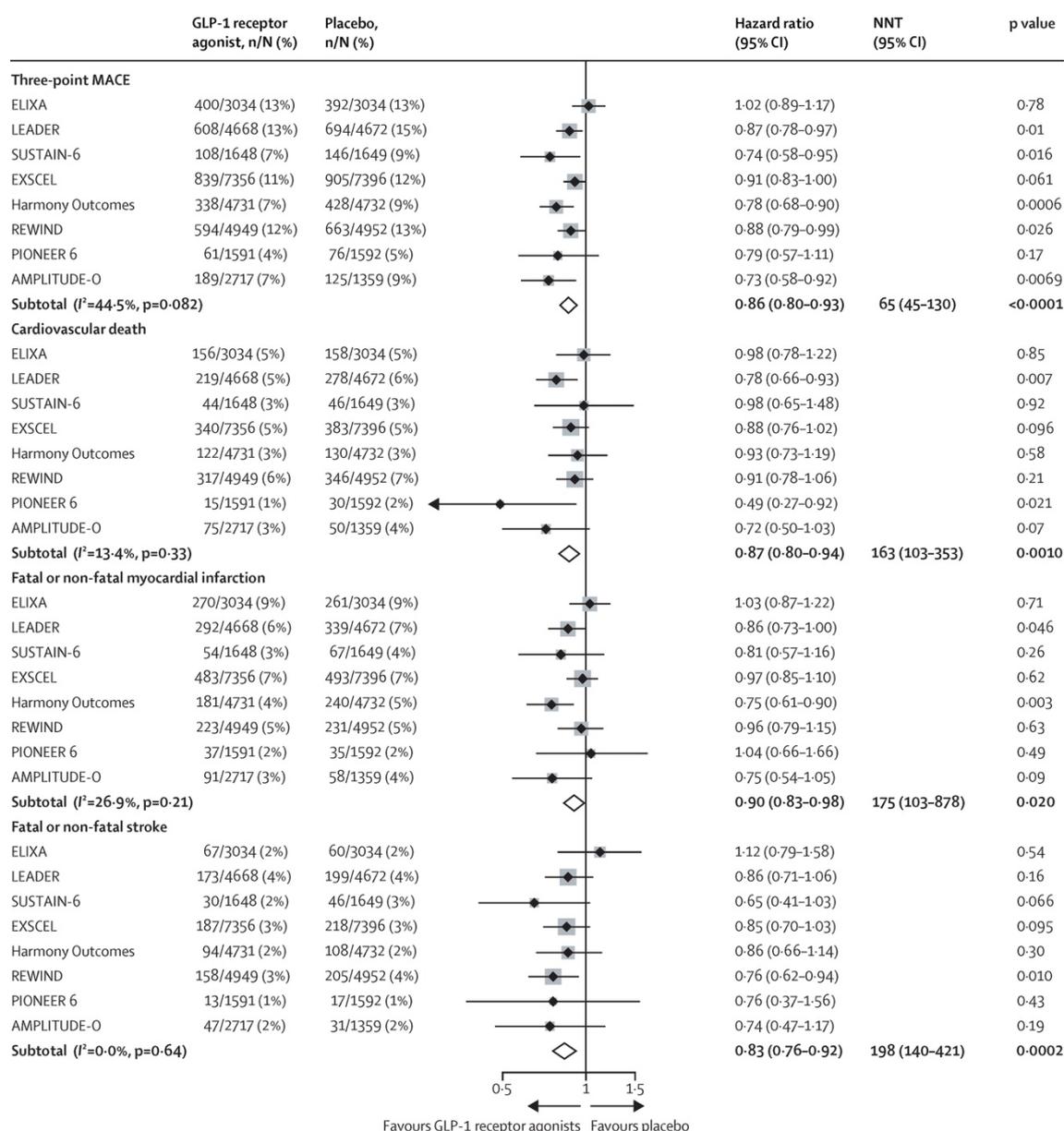


Figura 8. Riesgo de MACE, conjunto y disgregado, con los distintos arGLP1 frente a placebo, tomado de ⁵⁸. ELIXA, lixisenatide. LEADER, liraglutide. SUSTAIN6, semaglutide. EXSCEL, exenatide. HARMONY, albiglutide. REWIND, dulaglutide. PIONEER6, semaglutide oral. AMPLITUDE-O, efpeglenatide.

1.3.3.5.POSICIONAMIENTO DE LOS arGLP1 EN EL RIESGO VASCULAR.

A raíz de estas publicaciones, se siguen otras que posicionan este grupo terapéutico como preferenciales a la hora de idear una línea de tratamiento óptima en la diabetes, más allá del objetivo único del control glucémico, optimizando el pronóstico cardiovascular de la población diabética.

Junto a los análogos de los receptores de GLP1 (arGLP1), en las mismas fechas, se publicaron ensayos clínicos con el también novedoso entonces grupo terapéutico de los iSGLT2, que de forma equivalente demuestran la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares: el EMPA-REG ⁶⁴ en 2015 con empagliflozina y CANVAS program ⁶⁵ en 2017 con canagliflozina.

En este punto se inicia la presente investigación. Con posterioridad a su inicio ha habido multitud de estudios en relación con la seguridad y el beneficio protector frente a la enfermedad cardiovascular en los sujetos diabéticos en relación al arsenal terapéutico hipoglucemiante, cada vez mayor, retrasando el momento de la insulinización.

Las sociedades científicas promulgan el enfoque holístico y multidimensional de la diabetes, superando el enfoque terapéutico predominantemente glucocéntrico de la enfermedad hasta ese momento ⁴.

Este hecho queda reflejado a nivel internacional en las recientes guías en prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021⁴, en el documento de consenso para el manejo de la hiperglucemia en DM tipo2 de la ADA/EASD⁶⁶ y en los estándares de tratamiento para la diabetes de la American Diabetes Association³⁰. Todas ellas posicionan tanto a los arGLP1 como a los iSGLT2 como fármacos de primera línea en diabetes mellitus tipo 2 de forma indiscutible por sus efectos en reducción de morbimortalidad cardiovascular independientemente del control glucémico, en diabéticos con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca o enfermedad cardiovascular establecida ^{4,12}. De forma paralela, y ante la extensa evidencia científica demostrada, se recogen indicaciones terapéuticas para prevención de la enfermedad cardiovascular en sujetos no diabéticos.

En la guía ADA 2023 se recomienda iniciar tratamiento con un ARGLP1 y/o un iSGLT2 en diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, enfermedad arteriosclerótica establecida, con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal, independientemente de la cifra de HbA1c ³⁰.

En la actualidad, en España, la prescripción financiada de los arGLP1 sigue ligada a la existencia concomitante de obesidad, definida como un índice de masa corporal superior a 30.

Dentro de la gran amplitud en la literatura científica del tema que tratamos, revisamos aquellos estudios en que se analiza la rigidez arterial como objetivo primario o secundario en sujetos diabéticos.

1.3.4. ESTUDIO DE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN SUJETOS DIABÉTICOS.

Los parámetros de rigidez arterial están aumentados en sujetos diabéticos frente a no diabéticos o situación de prediabetes, y en sujetos obesos frente a normopeso ^{67,68}.

Smits⁶⁹ plantea un complejo estudio sobre parámetros hemodinámicos y de rigidez arterial, en una 1ª fase con exenatide intravenoso vs placebo, y una segunda fase de 12 semanas de tratamiento con liraglutide subcutáneo, sitagliptina oral o placebo. Concluyen que ni liraglutide ni sitagliptina modifican el AIX, si bien el tiempo de seguimiento es reducido.

Frente a estos resultados, el trabajo de Lambadiari²⁶ et al. evidencia la mejora de los parámetros de rigidez arterial en sujetos que cumplimentan tratamiento antidiabético con liraglutide a lo largo de 6 meses frente a metformina en sujetos no pretratados con nuevo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. La medición de la rigidez arterial se expresa como velocidad de onda de pulso carótido-femoral, determinando un descenso medio significativo de 1,5 m/seg a los 6 meses en los sujetos tratados con liraglutide (n=30), no observable en el grupo de tratamiento con metformina en el mismo periodo.

Destacamos el metaanálisis de Batzias²⁷ et al. publicado en Diciembre de 2018. Revisan un total de 26 estudios en los que se analiza el comportamiento de la distensibilidad vascular en enfermos tratados con nuevos fármacos antidiabéticos, tanto arGLP1 como inhibidores del SGLT-2. Concluyen que ambos grupos farmacológicos afectan a la función endotelial y a la distensibilidad arterial, justificando así los beneficios encontrados sobre el riesgo cardiovascular de forma independiente al control glucémico.

1.4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO VASCULAR.

En pacientes sin enfermedad aterosclerótica establecida, aparentemente sanas, se debe estimar la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular, tabla 2. Se excluyen de esta catalogación a personas con diabetes, con ERC o con alteraciones genéticas que afecten a la regulación de la presión arterial o del metabolismo lipídico. Estas enfermedades catalogan per se a los enfermos como de alto riesgo cardiovascular al menos⁴.

Se propone pasar la escala SCORE2 y SCORE-OP (específica para *older people*) a personas aparentemente sanas, ver tabla 4.

Recomendaciones sobre la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular		
Para toda persona aparentemente sana menor de 70 años sin EA establecida, DM, ERC o trastornos raros/genéticos de la PA, se recomienda estimar el riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal con las tablas SCORE2	I	B
Para toda persona de edad \geq 70 años aparentemente sana sin EA establecida, DM, ERC o trastornos raros/genéticos de la PA, se recomienda estimar el riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal con las tablas SCORE2-OP	I	B
Se debe considerar en alto o muy alto riesgo a los pacientes con ECV, DM, nefropatía de moderada a grave o trastornos raros/genéticos de la PA	I	A
Para personas aparentemente sanas con riesgo alto o muy alto de EA, así como para pacientes con EA establecida o DM, se recomienda intensificar el tratamiento con un enfoque por pasos que busque el tratamiento intensivo de los factores de riesgo tomando en consideración el riesgo de ECV, el beneficio del tratamiento de los factores de riesgo, los modificadores del riesgo, las comorbilidades y las preferencias del paciente	I	B

Tabla 4. Recomendaciones para la estimación del RV en sujetos sanos, tomado de la guía ESC 2021⁴.

La escala SCORE2 estima el riesgo individual de desarrollar un evento cardiovascular mortal y no mortal a los diez años. Para completar la escala debemos saber la edad del

paciente, sexo, cifras de presión arterial sistólica, de colesterol no HDL y si es o no fumador activo. Presentamos la escala SCORE2 en la figura 9 y su interpretación en la tabla 5.

Existen cuatro escalas diferentes según la prevalencia de enfermedad cardiovascular para países de bajo, moderado, alto o muy alto riesgo cardiovascular. España se considera población de bajo riesgo.

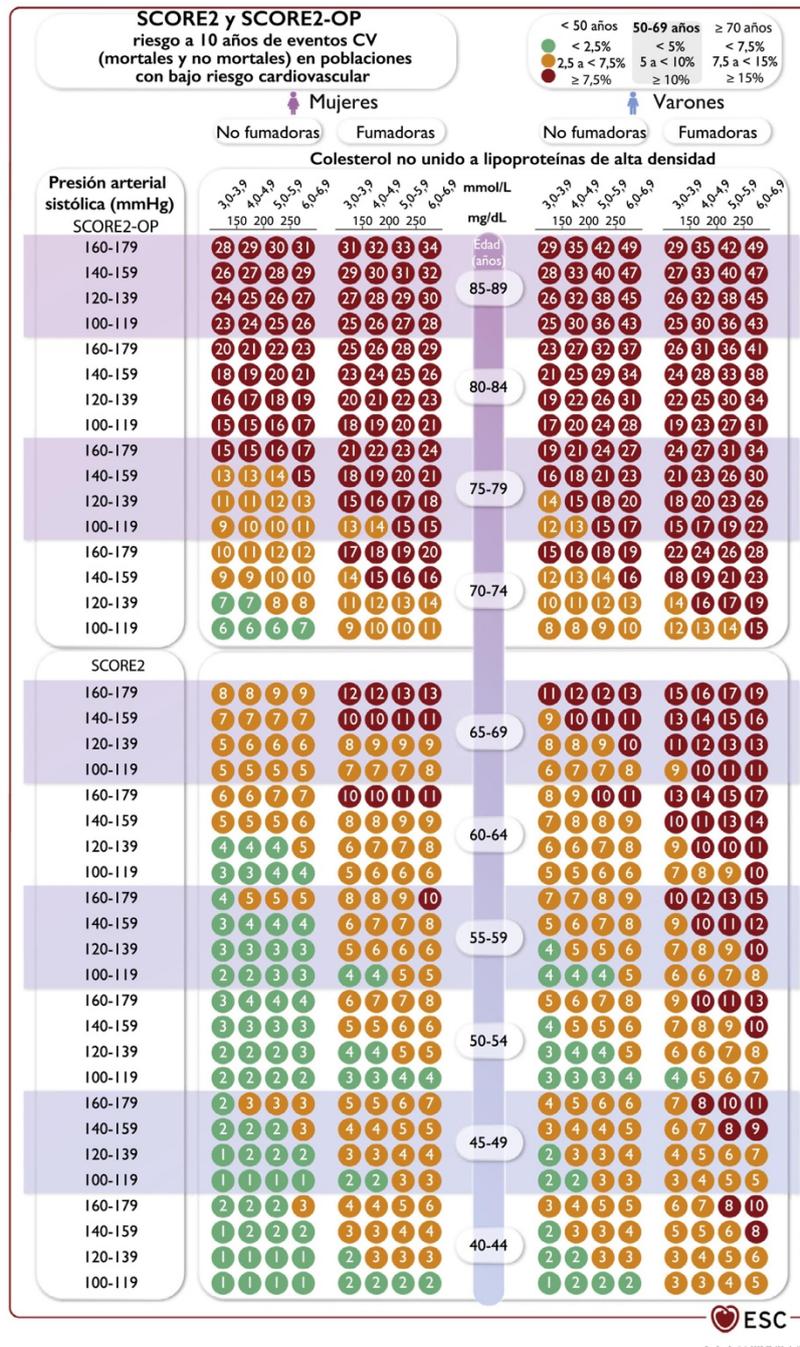


Figura 9. Tabla SCORE2 y SCORE2-OP para países de bajo riesgo, tomada de 4.

Cardiovascular disease risk categories based on SCORE2 and SCORE2-OP in apparently healthy people according to age			
	<50 years	50–69 years	≥70 years ^a
Low-to-moderate CVD risk: risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
High CVD risk: risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
Very high CVD risk: risk factor treatment generally recommended ^a	≥7.5%	≥10%	≥15%

Tabla 5. Probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular a 10 años según categoría establecida por la escala SCORE2 y por grupo de edad. Tomada de ⁴.

A medida que aumenta el riesgo debe aumentar la intensidad del tratamiento, si bien la decisión de iniciar las intervenciones debe considerarse de manera individualizada y consensuada con el paciente.

Las personas diabéticas se consideran de, al menos, riesgo vascular moderado. No es por tanto preciso pasar la escala SCORE2. En estos enfermos, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o de otras condiciones clínicas (enfermedad renal, presencia de enfermedad arteriosclerótica establecida, otras complicaciones microvasculares) van aumentando su riesgo vascular, como puede observarse en la tabla 6.

Patients with type 2 diabetes mellitus			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD: ^{87, 93-95} <ul style="list-style-type: none"> eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) Proteinuria (ACR >300 mg/g) Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy) 	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).

Tabla 6. Estimación del RV en sujetos diabéticos. Tomada de ⁴. TOD: target organ damage. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease. eGFR: estimated glomerular filtrated rate. ACR: albumin to creatin ratio.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

- La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en nuestro país y en el primer mundo. Todas las medidas encaminadas a su prevención y control deben ser implementadas.
- La rigidez arterial es un factor de riesgo cardiovascular reconocido como tal en las guías de práctica clínica de prevención cardiovascular, pero no ha sido aún incorporada a la práctica clínica diaria por la dificultad en su medición.
- La medición de la rigidez arterial mediante su determinación a nivel periférico digital es de fácil y rápida aplicación, ideal para su incorporación a la práctica clínica habitual.
- La reducción de la rigidez arterial mejora la morbimortalidad por causa cardiovascular y diferentes grupos terapéuticos pueden ayudar a ese descenso.
- En los estudios publicados los arGLP1 parecen disminuir la rigidez arterial. Sus beneficios van más allá del control glucémico, con un efecto cardiorrenoprotector ampliamente demostrado.

Nuestra hipótesis de trabajo es que los arGLP1, en sujetos diabéticos, pueden disminuir la rigidez de la pared arterial y esta reducción puede ser medida a nivel periférico digital dentro de la práctica clínica habitual.

3. OBJETIVOS.

- Principal: analizar la diferencia de rigidez arterial al inicio y a los 12 meses de tratamiento en sujetos diabéticos tipo 2 que inician terapia con algún arGLP1.

- Secundarios:
 - Analizar la diferencia de las siguientes variables relacionadas con el riesgo cardiovascular al inicio y a los 12 meses de tratamiento con arGLP1 en sujetos diabéticos tipo 2: índice de masa corporal, presión arterial, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, colesterol total con sus fracciones y microalbuminuria.
 - Comparar los datos del final del periodo de seguimiento con un grupo control de similares características basales que no hayan realizado tratamiento con ningún arGLP1.
 - Cuantificar la tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad por causa cardiovascular a los 12 meses de tratamiento con arGLP1 en sujetos diabéticos tipo 2.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio observacional prospectivo con seguimiento de un año sobre una muestra de pacientes diabéticos tipo 2 que cumplan criterios para iniciar tratamiento con alguno de los análogos de los receptores del GLP1 comercializados en España, según indicación en ficha técnica del medicamento y dentro de la práctica clínica habitual.

Los pacientes se recogen de la consulta monográfica de riesgo vascular del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen Macarena, de forma consecutiva a lo largo del periodo de inclusión en el estudio, iniciado en Febrero de 2016.

Los sujetos deben haber otorgado su consentimiento para ello por escrito (ver Anexo I).

Dicho consentimiento, junto con el protocolo de investigación, han sido aceptados por el comité de ética de la investigación de los hospitales Virgen Macarena – Virgen del Rocío, con código de verificación asignado d1032d34480bff8c6047c3c9114ebbd47c906838 (ver Anexo III). Su resolución especifica que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y está ajustado a los principios éticos aplicables al tipo de estudio presentado.

De forma paralela se recogen las mismas variables de una muestra de sujetos diabéticos tipo 2 que no han recibido tratamiento con ningún arGLP1, a la que denominamos muestra control. Los resultados de las diferentes variables en esta muestra control se comparan con los resultados al final del seguimiento del grupo tratado con arGLP1.

El seguimiento de parte de la muestra fue interrumpido por la situación de pandemia en 2020 y el cese de la actividad clínica reglada ambulatoria a nivel de la atención especializada, de forma mantenida en nuestro servicio.

Son criterios de exclusión:

- Diabéticos tipo 1.
- Enfermedad renal crónica avanzada (estadios G4 y G5, FG menor de 29 ml/min²).
- Insuficiencia cardiaca avanzada (estadio NYHA IV).
- Enfermedad cerebrovascular establecida en situación de dependencia a actividades básicas de la vida diaria.
- No cumplimentación del consentimiento informado.

4.1.VARIABLES.

La variable principal del estudio es la rigidez arterial. Su medición será realizada mediante análisis por fotopleletismografía de la curva de pulso arterial con un pulse trace PCA marca MicroMedical®, el cual se coloca en un dedo de la mano estando el paciente en decúbito supino durante al menos diez minutos, como se muestra en la siguiente figura.



Figura 10. Fotopleletismografía digital.

La sonda traduce dos índices relacionados con la distensibilidad vascular a partir del pulso de volumen promedio: el tono vascular mediante un índice de reflexión RI (relacionado con el tono de las arterias de pequeño calibre) y la rigidez vascular mediante el valor índice de rigidez SI (relacionado con la rigidez de las arterias de gran calibre).

El seguimiento se estructura en 3 visitas:

- Visita 1: en la que se indica el tratamiento. Se recogen los siguientes datos:
 - Clínicos: edad, sexo, patologías asociadas (hipertensión, hiperlipemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica, revascularización arterial percutánea y el territorio), tratamientos asociados (antiagregantes, anticoagulantes, antihipertensivos, antidiabéticos orales, insulina, hipolipemiantes).
 - Analíticos: glucemia basal, HbA1c, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicéridos, creatinina, filtrado glomerular, presencia de microalbuminuria definida como cociente albúmina/creatinina en orina aislada (CAC).
 - Fisiológicos: presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), peso, talla, índices RI y SI.

- Visitas 2 y 3 a los 6 y 12 meses respectivamente desde el inicio de tratamiento con un arGLP1:
 - o Peso, talla, TA, FC, RI, SI y los mismos parámetros analíticos que en la visita 1.
 - o Necesidad de insulinización.
 - o Aparición de eventos cardiovasculares: síndrome coronario agudo, AVC o AIT, amputaciones, necesidad de revascularización arterial percutánea y el territorio, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
 - o En caso de fallecimiento la fecha del mismo y el motivo (evento cardiovascular u otra causa).

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la presente investigación se ha elaborado una base de datos específica con el paquete estadístico SPSS para Macintosh. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con la versión 26.0.

Las variables cuantitativas se describen mediante media aritmética y su desviación estándar, como 1, 2, 3, correspondientemente a cada visita.

Respecto al grupo tratado con arGLP1 se comprueba que la muestra sigue una distribución normal en las principales variables cuantitativas (edad, glucemia, colesterol, creatinina) mediante test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

La diferencia de distensibilidad se determina mediante diferencia de índices al inicio y al final del periodo de seguimiento siendo la hipótesis inicial de este proyecto que se mostrará un descenso en ambos parámetros. En este caso se realizaría inferencia estadística mediante una prueba t de Student para muestras emparejadas.

De igual forma se procede con el resto de variables cuantitativas (determinaciones analíticas, TA, FC, peso, talla).

Las variables cualitativas (sexo, presencia o no de patologías asociadas, tratamientos, eventos cardiovasculares, fallecimiento, necesidad de insulinización) son expresadas como porcentajes 1, 2, 3 para cada visita. Se comparan mediante test de chi-cuadrado.

Los valores medios de las variables cuantitativas de los sujetos tratados con arGLP1 al final del seguimiento son comparados con los valores medios del grupo control.

Se comprueba que la muestra control sigue una distribución normal en las principales variables cuantitativas (edad, glucemia, colesterol, creatinina) mediante test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Para comparar los resultados de las variables cuantitativas entre ambas muestras se realiza una prueba t de Student para muestras independientes.

Para determinadas variables que pudieran incluir menos de 30 sujetos, se podrían realizar los test no paramétricos equivalentes (test de Wilcoxon para variables cuantitativas para muestras relacionadas, test de Mann-Whitney para variables cuantitativas para muestras independientes, test de Fisher para variables cualitativas en el caso de menos de 5 sujetos en alguna categoría).

El umbral para la significación estadística se determinó en $p=0.05$.

5. RESULTADOS.

En la siguiente tabla se describen las características basales de ambos grupos de estudio y la significación estadística de las diferencias encontradas en cada una de ellas.

	Grupo arGLP1 al inicio (n=59)	Grupo control (n=30)	p
Edad	60,81 años (10,20)	67,50 años (10,78)	0,010
Sexo	61% varones	76,9% varones	0,215
Peso	103,05 Kg (20,41)	78 Kg (17,72)	0,000
IMC	37,36 (6,67)	27,35 (4,87)	0,000
HbA1c	8,66%	7,32%	0,001
HTA	88,1%	88,5%	1,000
Hiperlipemia	69,5%	76,9%	0,604
C. Isquémica	15,3%	26,9%	0,236
AVC/AIT	8,5%	34,6%	0,008
EAP	13,6%	26,9%	0,215
ERC	8,5%	38,5%	0,002
Revascularización	22%	30,8%	0,421
TRATAMIENTOS:			
- Insulinas	61 %	46,2%	0,240
- Otros ADOs	84,7%	84,6%	0,988
- Hipolipemiantes	64,4%	65,4%	0,931
- Antihipertensivos	86,4%	88,5%	0,798
- Antiagregantes	52,5%	70,4%	0,151
- Anticoagulantes	13,6%	22,2%	0,503

Tabla 7. Características basales de cada grupo. IMC: índice de masa corporal. HbA1c: hemoglobina glicosilada. HTA: hipertensión arterial. AVC/AIT: accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio. EAP: enfermedad arterial periférica. ERC: enfermedad renal crónica. ADOs: antidiabéticos orales.

Los grupos son comparables en cuanto a la tasa de hipertensión, hiperlipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización. También son comparables en cuanto al porcentaje de pacientes tratados con otros antidiabéticos, insulinas, hipolipemiantes, antihipertensivos, antiagregantes y anticoagulantes.

No son comparables, a favor del grupo de arGLP1 en la edad, la tasa de eventos cerebrovasculares y la presencia de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el grupo de arGLP1 tiene un peor control glucémico con HbA1c muy alejada del objetivo recomendable de HbA1c menor del 7%. Lógicamente hay una diferencia significativa en cuanto al peso e IMC, claramente superiores en el grupo de tratamiento, por ser éste precisamente el criterio esencial para la prescripción de estos fármacos.

A continuación, se exponen los resultados de las diferentes variables analizadas en ambas muestras.

5.1. Grupo de tratamiento con arGLP1. Descriptivos.

En el grupo de pacientes tratados con arGLP1 se incluyen 59 sujetos.

La edad media es de 60,81 años y el 61% son varones.

El peso medio es de 103,05 Kg y el IMC 37,36. En el gráfico 3 se muestra la distribución del IMC al inicio del periodo de seguimiento en el grupo de tratamiento con arGLP1.

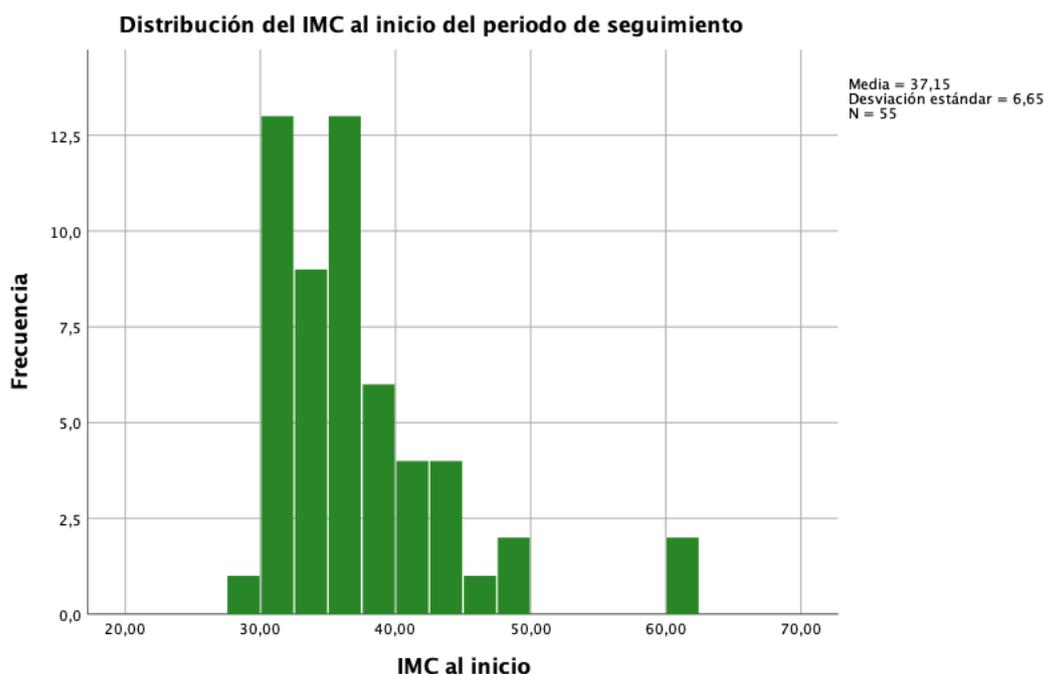


Gráfico 3. Distribución IMC al inicio del seguimiento. Dos sujetos con IMC extremo.

El 88,1% son hipertensos, el 69,5% presentan hiperlipemia y el 61% están insulinizados en la primera visita. Respecto a los antecedentes cardiovasculares el 15,3% tenían cardiopatía isquémica, el 8,5% enfermedad cerebrovascular, el 13,6% enfermedad arterial periférica y el 8,5% enfermedad renal crónica. El 22% habían sido sometidos a algún procedimiento de revascularización arterial. El 52,2% de los sujetos estaban antiagregados y el 13,6% anticoagulados. Estos datos se muestran en la tabla 7.

De los 59 sujetos incluidos inicialmente, cuatro de ellos abandonaron el seguimiento sin iniciar el tratamiento indicado. De los 55 sujetos restantes el tiempo medio de seguimiento global es de 18,53 meses.

En el gráfico 4 se muestra la distribución por tipo de tratamiento con arGLP1 iniciado.

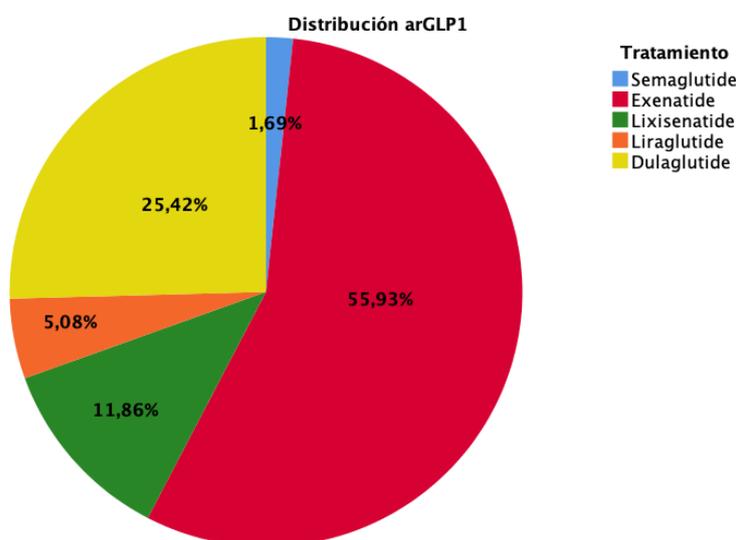


Gráfico 4. Distribución por tipo de arGLP1.

Tres sujetos abandonaron el tratamiento por efectos secundarios gastrointestinales, otros tres por reacciones locales cutáneas en el punto de inyección, otros dos por motivos no especificados.

Finalmente, 47 sujetos cumplen 12 meses de tratamiento completo, con un tiempo medio de seguimiento de $21,00 \pm DS 9,31$ meses.

En la tabla 8 se muestran los valores analíticos, antropométricos y hemodinámicos al inicio y al final del seguimiento. En la primera columna se muestran los valores de los 59 sujetos que se han incluido inicialmente. En la segunda columna se exponen los valores

de los 47 sujetos que finalizan el periodo de seguimiento (tras 12 pérdidas), al inicio del periodo de seguimiento. En la tercera columna se muestran los valores de esos mismos 47 sujetos, al final del periodo de seguimiento.

	Grupo arGLP1 al inicio n=59, $\chi(\pm DS)$	Grupo arGLP1 al inicio n=47, $\chi(\pm DS)$	Grupo arGLP1 al final n=47, $\chi(\pm DS)$
	1ª consulta	1ª consulta	3ª consulta
Glucemia, mg/dl	175,34 (67,77)	175,88 (63,03)	128,26 (41,93)
HbA1c	8,66 (1,74)	8,69 (1,76)	7,18 (1,16)
Colesterol, mg/dl	182,89 (43,71)	185,93 (38,65)	155,00 (39,88)
LDLc, mg/dl	104,90 (33,08)	105,66 (31,45)	75,11 (33,70)
HDLc, mg/dl	43,65 (16,14)	44,35 (16,91)	41,88 (12,13)
TG, mg/dl	230,83 (152,07)	233,51 (148,77)	201,47 (192,56)
Cr, mg/dl	0,905 (0,27)	0,87 (0,25)	0,94 (0,42)
FG, ml/min²	87,54 (24,33)	89,32 (23,07)	84,87 (26,42)
Microalbuminuria	320,27 (507,50) ^a	328,84 (548,43) ^b	239,26 (394,31) ^c
Peso, Kg	103,05 Kg (20,41)	101,96 (19,64)	96,49 (22,10)
IMC	37,36 (6,67) 36,49 (4,97) ^d	37,73 (6,50) 36,71 (5,10) ^d	35,50 (7,25) 34,62 (5,73) ^d
SI, m/seg	9,36 (2,65)	9,22 (2,58)	7,35 (2,59)
RI, %	57,64 (17,94)	57,01 (18,15)	47,91% (18,88)
FC, spm	81,64 (13,14)	81,11 (13,33)	78,9 (13,43)
TAs, mmHg	140,75 (17,89) 137,15 (14,29) ^e	141,43 (19,10) 138,91 (16,52) ^e	137,68 (18,41) 135,68 (16,21) ^f
TAd, mmHg	80,77 (10,15)	81,31 (9,99)	80,12 (13,43)

^a 40 sujetos con determinación de CAC; n=13. ^b n=10.
^c 43 sujetos con determinación de CAC; n=10.
^d sin 2 outliers con IMC>60 (ver gráfico 3).
^e sin 2 outliers y ^f sin 1 outlier con crisis hipertensivas en la visita (TAs>180 y/o TAd > 105 mmHg).

Tabla 8. Variables analizadas al inicio y al final del seguimiento en el grupo arGLP1. Cr: creatinina plasmática. CAC: cociente albúmina/creatinina en orina.

Aclaremos que, de los 59 pacientes seleccionados, 40 de ellos tenían realizada determinación del cociente albúmina/creatinina en orina aislada. De ellos, solo 13 sujetos

tenían microalbuminuria, definida como albuminuria en orina aislada mayor o igual a 30 mg/g. Y del subgrupo de pacientes que completa los doce meses de tratamiento (47 sujetos) solo 10 al inicio del seguimiento presentaban microalbuminuria.

Al final de periodo de seguimiento, de los 47 pacientes totales, solo 43 tenían realizado estudio bioquímico de orina. De ellos solo 10 pacientes presentaba microalbuminuria.

5.2. Grupo de tratamiento arGLP1. Análisis inferencial.

Se analiza el cambio observado en las variables cuantitativas entre los valores al inicio y al final del periodo de seguimiento, mediante una prueba T-test para muestra relacionadas.

En la tabla 9 se exponen los descensos medios para cada variable y su significación estadística.

Respecto a las variables analíticas se encuentran diferencias significativas en el descenso medio para la glucemia en ayunas, la hemoglobina glicosilada, el colesterol total y LDL colesterol, como es lo esperable. No se aprecian modificaciones relevantes en los niveles de HDL colesterol ni de triglicéridos.

Se produce un aumento no significativo de las cifras de creatinina, de 0.083 mg/dl con una caída del filtrado glomerular de 4.75 ml/min², sin relevancia clínica. Sin embargo, se aprecia una mejora de la tasa de microalbuminuria con un descenso del cociente albúmina/creatinina en orina aislada de menos 89 mg/g. La microalbuminuria se revierte en cinco sujetos, pero aparece de novo en otros cinco sujetos.

Igualmente se encuentra un descenso significativo del peso medio y del IMC, si bien el descenso medio es de una relevancia clínica limitada, de 5 kilos, partiendo de un peso medio al inicio de 103 kilos. Siete sujetos, un 14.9%, alcanzan un IMC menor de 30 al final del seguimiento, como se describe en la tabla 10.

También se aprecia un descenso medio significativo en las determinaciones de rigidez arterial, tanto del índice SI de 1,88 m/s como del RI de 9.09%.

	Descenso medio n=47, $\chi(\pm DS)$	p
Glucemia, mg/dl	-47,70 (68,81)	0,000
HbA1c, %	-1,51 (1,58)	0,000
Colesterol, mg/dl	-30,32 (57,33)	0,001
LDLc, mg/dl	-31,66 (45,26)	0,000
HDLc, mg/dl	-1,79 (17,90)	0,541
TG, mg/dl	-20,39 (201,99)	0,522
Cr, mg/dl	+ 0,083 (0,027)	0,044
FG, ml/min ²	-4,75 (17,32)	0,690
Microalbuminuria, CAC ^a	-89,22 (695,55)	0,612
Peso, Kg ^b	-4,95 (6,44)	0,000
IMC ^b	-1,66 (2,2)	0,000
P.Abdominal, cm ^b	-4,62 (7,66)	0,120
SI, m/seg	-1,88 (1,45)	0,000
RI, %	-9,09 (11,63)	0,000
FC, spm ^c	-3,53 (9,45)	0,148
TAs, mmHg ^c	-2,50 (2,49)	0,779
TAd, mmHg ^c	-2,85 (13,20)	0,365

^a De 38 sujetos con determinación de CAC, n=7 (test Wilcoxon).
^b n=37.
^c n=20 (test Wilcoxon).

Tabla 9. Diferencias halladas en el grupo de tratamiento con arGLP1 al inicio y al final del seguimiento. Cr: creatinina plasmática. CAC: cociente albúmina/creatinina en orina. P.Abdominal = perímetro abdominal.

IMC menor de 30 al final del periodo de seguimiento					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	26,11	1	14,3	14,3	14,3
	26,43	1	14,3	14,3	28,6
	27,50	1	14,3	14,3	42,9
	28,60	1	14,3	14,3	57,1
	28,65	1	14,3	14,3	71,4
	29,33	1	14,3	14,3	85,7
	29,73	1	14,3	14,3	100,0
	Total	7	100,0	100,0	

Tabla 10. Sujetos que alcanzan objetivo de IMC menor de 30 al final del seguimiento.

5.3. Grupo control. Comparación de resultados.

En el grupo control la edad media es de 67,5 años y el 76,9% son varones.

En la tabla 7 se exponen las características basales del grupo.

Comparamos los resultados del grupo de tratamiento de arGLP1 al final del periodo de seguimiento con el grupo control. En la tabla 11 se pueden observar los valores medios de las diferentes variables de cada grupo y el valor de p.

En el gráfico 5 se muestra un histograma comparativo del valor de SI en cada grupo. Encontramos diferencias significativas en el valor de SI de 7.35 m/s en el grupo de arGLP1 frente a 8,77 m/s en el grupo control, lo que supone una diferencia de -1,43 m/s, (intervalo de confianza al 95%, -2,64 - -0,21).

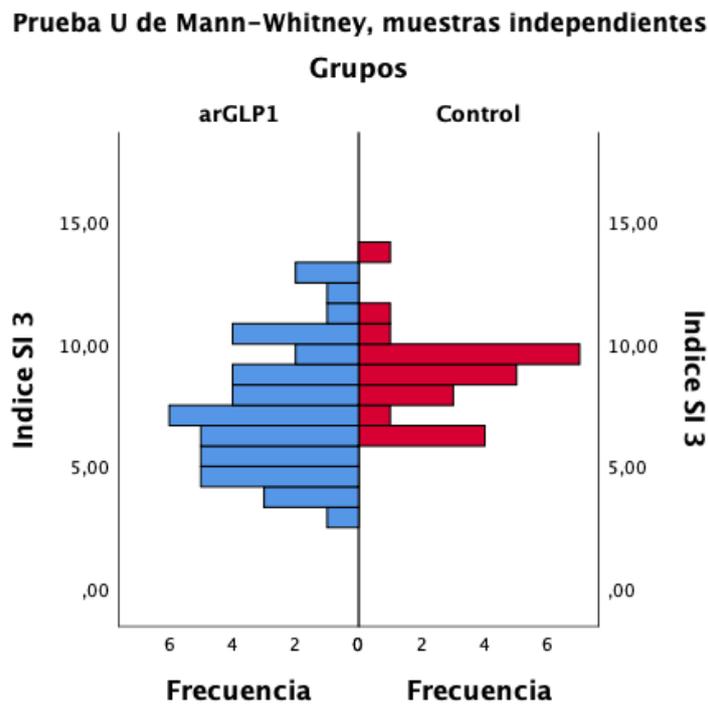


Gráfico 5. Comparación del valor de SI entre ambos grupos al final del seguimiento.

También encontramos diferencias significativas en los niveles de HDL colesterol, de 41,88 mg/dl frente a 33,43 mg/dl en el grupo control.

	Grupo arGLP1 al final n=47, $\chi(\pm DS)$	Grupo control n=30, $\chi(\pm DS)$	p
Glucemia, mg/dl	128,26 (41,93)	128,20 (54,22)	0,688
HbA1c	7,18 (1,16)	7,32 (1,69)	0,694
Colesterol, mg/dl	155,00 (39,88)	134,36 (45,13)	0,410
LDLc, mg/dl	75,11 (33,70)	73,50 (38,98)	0,642
HDLc, mg/dl	41,88 (12,13)	33,43 (12,16)	0,005
TG, mg/dl	128,26 (41,93)	146,12 (79,50)	0,106
Cr, mg/dl	0,94 (0,42)	1,25 (0,81)	0,145
FG, ml/min²	84,87 (26,42)	69,57 (30,63)	0,080
Microalbuminuria	239,26 (394,31) ^a	243,81 (301,84) ^b	0,570
Peso, Kg	96,49 (22,10)	77,49 (17,46)	0,000
P. Abdominal, cm	115,80 (10,69)	108,50 (12,02)	0,529
SI, m/seg	7,35 (2,59)	8,77(1,83)	0,015
RI, %	47,91% (18,88)	52,83 (19,02)	0,332
FC, spm	78,90 (13,42)	71,91 (12,98)	0,820
TAs, mmHg	137,68 (18,41)	132,76 (15,33)	0,403
TAd, mmHg	79,35 (10,77)	71,59 (15,98)	0,044
^a n=10. ^b n=10.			

Tabla 11. Comparación entre el grupo arGLP1 al final de seguimiento y el grupo control.

Además, hay diferencias a favor del grupo de arGLP1, sin significación estadística, en el índice RI (47,95% frente a 52,83%), niveles de HbA1c (7,18 frente a 7,32%) y triglicéridos (128,26 mg/dl frente a 146,12 mg/dl).

5.4. EVENTOS Y MORTALIDAD.

5.4.1. NECESIDAD DE INSULINIZACIÓN.

A lo largo del periodo de tratamiento con arGLP1, precisan insulinización dos sujetos (4,3% de los casos). En un caso es posible retirar la misma tras el inicio del arGLP1.

5.4.2. EVENTOS CARDIOVASCULARES.

En el grupo de tratamiento con arGLP1 se producen cuatro eventos cardiovasculares: un síndrome coronario agudo, que precisó revascularización coronaria percutánea, y tres eventos isquémicos en miembros inferiores. De estos últimos, uno precisó amputación mayor y dos de ellos precisaron revascularización percutánea, uno de las cuales además terminó precisando amputación posterior.

5.4.3. MORTALIDAD POR CAUSAS.

A lo largo del tiempo de seguimiento del grupo de arGLP1, recordemos que el tiempo medio de seguimiento es de 21 meses, tan solo se producen dos fallecimientos, en ambos casos por un proceso infeccioso, uno de ellos por una infección postquirúrgica de piel y partes blandas en el postoperatorio de una amputación por una isquemia arterial crítica de miembro inferior.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (ver gráfico 6) estima una supervivencia del 90,9% de la muestra a los 48 meses de tratamiento con algún arGLP1, con un tiempo medio de supervivencia de 45,54 meses (IC95% 42,12 - 48,96).

En Marzo de 2023 se revisan retrospectivamente las historias clínicas para registrar los fallecimientos hasta esa fecha.

Registramos 6 fallecimientos en el grupo tratado con arGLP1 y 6 en el grupo control.

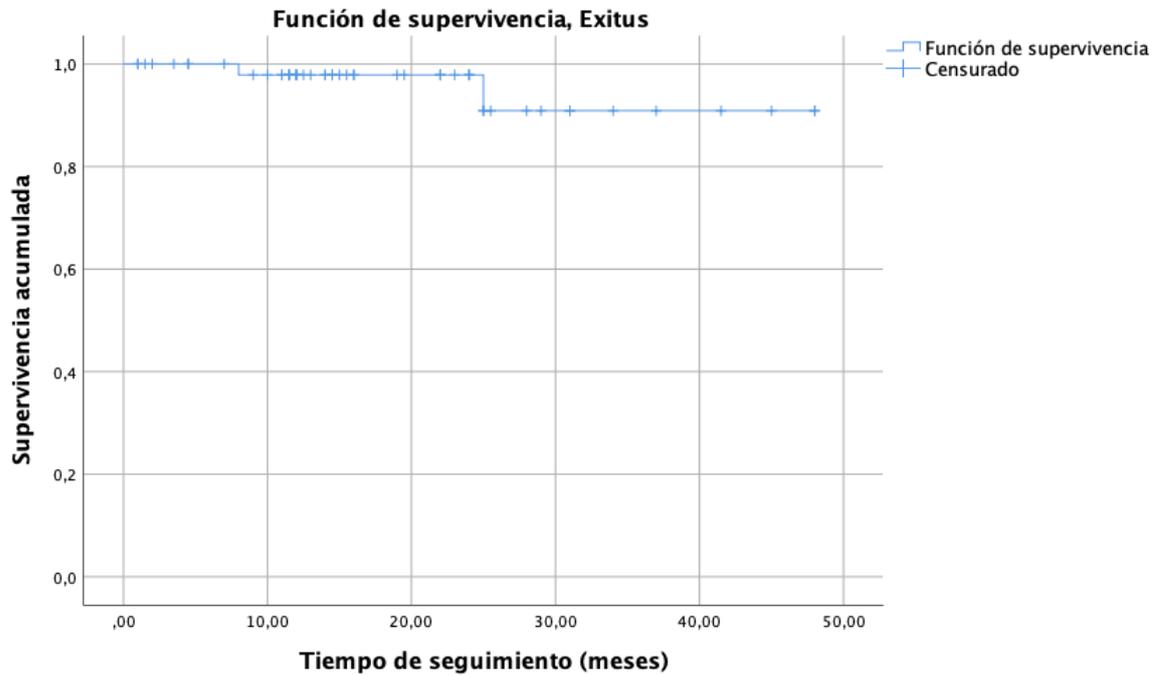
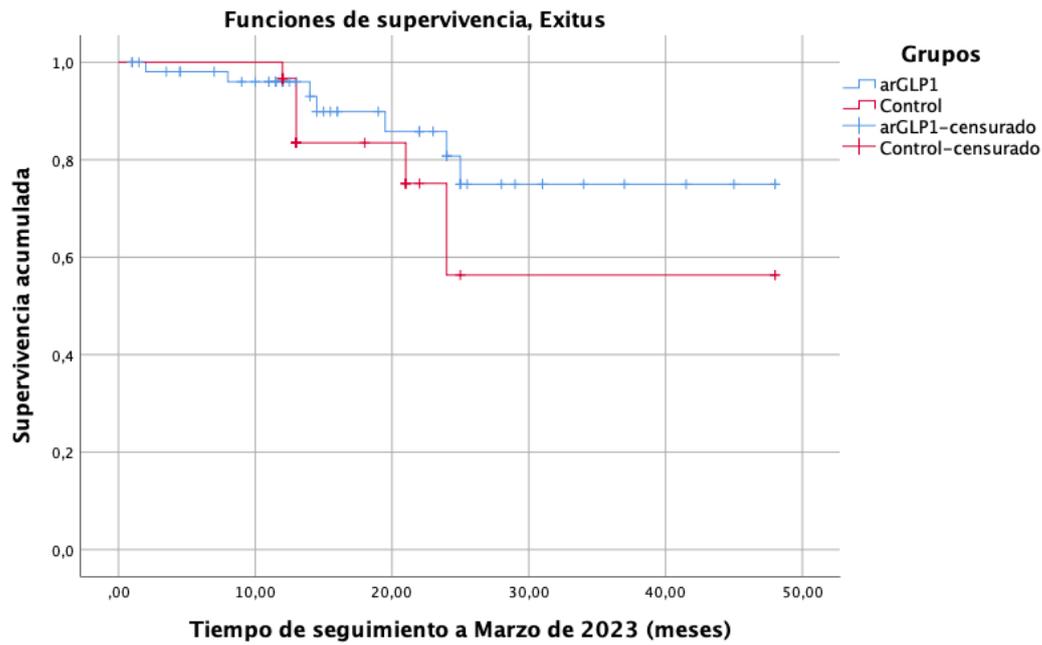


Gráfico 6. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, tiempo hasta el fallecimiento, en el grupo arGLP1 (n=55).

En el grupo de tratamiento con arGLP1 se producen tres fallecimientos por causa infecciosa (los dos anteriormente referidos y uno más), dos paradas cardiorrespiratorias extrahospitalarias, y otro sin especificar la causa, en ámbito extrahospitalario.

En el grupo control se registran seis fallecimientos: uno por un evento isquémico coronario y cinco sin especificar la causa.

En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier estima una supervivencia del 75% de los sujetos tratados con arGLP1 y del 56% para los diabéticos no tratados con arGLP1 a los 48 meses de seguimiento. El análisis comparativo de ambas curvas no muestra diferencias estadísticamente significativas (test de Log-Rank $p=0,248$, test de Breslow $p=0,380$). El tiempo medio de supervivencia para el grupo tratado con arGLP1 es de 40,52 meses (IC95% 35,54 – 45,50) y de 35,42 meses para los diabéticos no tratados con arGLP1 (IC95% 34,37 – 43,20).



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,334	1	,248
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,771	1	,380

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupos.

Gráfico 7. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en ambos grupos y análisis comparativo de ambas curvas.

6. DISCUSIÓN.

6.1. HALLAZGOS EN EL GRUPO DE arGLP1.

Respecto al objetivo principal del estudio en relación a las variables de rigidez arterial, nuestro estudio muestra un descenso significativo en los índices de rigidez arterial medida a nivel periférico, en sujetos que cumplen tratamiento con algún arGLP1 durante 12 meses. Encontramos un descenso medio de SI de 1,88 m/s y de 9.09% para RI.

El valor de SI y RI desciende en nuestra cohorte como se muestra en esta tabla:

	INICIO, $\chi(\pm DS)$	FINAL, $\chi(\pm DS)$
SI, m/s	9,36 (2,65)	7,35 (2,59)
RI, %	57,64 (17,94)	47,91% (18,88)

Tabla 12. Descenso de los índices SI y RI al inicio y al final en el grupo arGLP1.

En la extensa cohorte de Rossnagel¹⁹ se describe un valor de SI en sujetos sanos de 7,25 m/s, con un ascenso de hasta 0,22 m/s a los 5 años de seguimiento (seguimiento realizado sobre 4095 personas). Si sumamos este factor corrector de edad, el valor medio de SI para los sujetos sanos de la muestra de Rossnagel¹⁹ sería de 7,85 m/s para una edad de 61,9 años, que es la edad media de nuestra cohorte de diabéticos (sumados los del grupo de tratamiento con arGLP1 al inicio del tratamiento más los diabéticos no tratados con arGLP1, 76 sujetos).

Este SI corregido por edad de 7,85 m/s lo comparamos frente a un SI de 9,19 m/s de esta muestra conjunta de diabéticos que presentamos, ver tabla 13. Sin embargo, al compararlo con el SI medio de nuestros diabéticos tratados con arGLP1 al final del periodo de seguimiento es de 7.35 m/s, un valor superponible al de sujetos sanos que expone Rossnagel¹⁹. Esto apoya nuestra hipótesis de que los arGLP1 mejoran la rigidez arterial.

En la tabla 13 representamos los valores de SI de las series publicadas y los comparamos con los resultados de nuestra muestra. Para esta comparativa sumamos todos los pacientes de los dos grupos al inicio del periodo de seguimiento (n=76).

	SI (m/seg), $\chi(\pm DS)$	Edad (años), $\chi(\pm DS)$	Sexo	Obesidad
Nuestra cohorte (n=76)	9,19 ± 2,44	61,93 ± 10,80	67,5% varones	IMC 34,63
Rosnagel ¹⁹ , sanos (n=7241)	7,25 ± 2,13	48,3 ± 7,6	54% varones	22,2%
Woodman ²³ , sanos (n=15)	6,9 ± 0,5	28 ± 1	NS	0%
Woodman ²³ , cardiopatas (n=15)	12,0 ± 0,6	59 ± 2	NS	0%
Gunarathne ²¹ Hombres sanos (n=107)	9,3 ± 2,2	45,6	100 % varones	IMC 25,5
Mujeres sanas (n=80)	8,4 ± 2,1	45,9	100% mujeres	IMC 26,5
Gunarathne ²¹ Sanos con alto RCV (n=60)	H 10,9 ± 2,4 M 10,1 ± 2,4	65,8 63,6		IMC 27,9 IMC 26,9
DM (n=13)	DM 11,2 ± 2,4	---		---
Arioz ⁷⁰ Preeclampsia (n=30)	8,8 ± 1,2		100% mujeres	-
Arioz ⁷⁰ Embarazadas S (n=30)	5,9 ± 0,8		100% mujeres	-
Brillante ²⁰ Sanos (n=152)	8,17 ± 2,17 *RI 73 ± 12	36 ± 12	89% mujeres	25,2 ± 4,7
Zhang ⁷¹ (n=415)	7,35 8,84 10,41 10,95 12,01	20-29 30-39 40-49 50-59 >60	68,2% mujeres	-

Tabla 13. Valor de SI medido por fotopletismografía a nivel digital, en cohortes publicadas.

La muestra que presentamos es limitada pero superponible a las presentadas por otros autores que han utilizado este mismo método de medición de la rigidez arterial, en sujetos no sanos, como Woodman²³ en 30 sujetos, Gunarathne²¹ en 187, Brillante²⁰ en 152 o Arioz⁷⁰ en 30 embarazadas.

Podemos decir, después de este análisis, que el valor de SI en sujetos sanos es inferior a 9 m/s.

La única cohorte que muestra un SI superior a 9,3 m/s en sanos es la de Gunarathne²¹, en el subgrupo de varones, realizada sobre población inglesa.

En el estudio de Brillante²⁰, realizada en sujetos sanos en población australiana, se facilita el valor de SI diferenciado por grupos de edad, como mostramos en la tabla 14. Como puede observarse, en el grupo de caucásicos mayores de cincuenta años, el SI medio es de 10,46 m/s. Explican que encontraron diferencias significativas en los valores de presión arterial sistólica y diastólica y en la frecuencia cardiaca, lo que pudiera justificar este hallazgo.

Al igual que Rossnagel¹⁹, Brillante²⁰ aprecia un aumento del SI con la edad, de forma concordante con el hecho de que con la edad la pared arterial se va volviendo más rígida, ver tabla 14.

Años de edad)	SI (m/s)				
	En general	caucásico	No caucásico	Femenino	Masculino
18-34	7,19±1,26	7,31±1,31	6,91±1,10	6,89±1,10	7,55±1,34
35-49	8,66±1,63	9,01±1,70	7,93±1,14	8,74±1,48	8,76±1,90
50-67	10,50±3,07	10,46±3,01	11,89±3,78	10,58±2,93	10,57±3,65

Tabla 14. Valor medio de SI por grupos de edad, tomado de Brillante²⁰.

Estas dos diferencias comentadas con las series de Gunarathne²¹ y de Brillante²⁰ no podemos atribuir las al perfil de riesgo vascular de los países de origen de la población estudiada: Reino Unido²¹ y Australia²⁰, ambas de bajo riesgo. Sí podría explicarlo en la muestra de Zhang⁷¹ (población china) de alto riesgo, con unos valores de SI sustancialmente mayores (SI de 12 m/s en mayores de 60 años).

O también podrían justificarse precisamente por el tratamiento concomitante en nuestros pacientes diabéticos, con antihipertensivos e hipolipemiantes, fármacos que han demostrado su efecto positivo sobre la rigidez arterial de forma independiente al control glucídico, lipídico o tensional.

Respecto a los valores de RI, se analiza solo en algunos estudios de forma puntual. En el estudio de Brillante²⁰ el RI medio va aumentando con la edad. En el grupo de más de cincuenta años el valor es del 79%, muy superiores al RI de nuestro grupo de diabéticos del 57,64% al inicio del tratamiento.

Respecto al control metabólico, al comparar nuestros resultados con una cohorte parecida, la presentada por Moreno Obregón et al ⁷², al igual que la nuestra en condiciones de vida real, los resultados son muy parecidos, tanto en el descenso de glucemia en ayunas, como en la HbA1c, como en el peso, que resumimos en la tabla 15.

	Cohorte Moreno O⁷² (n=163)	Grupo arGLP1 (n=50)
Glucemia, mg/dl	178 → 134,97; -43,03.	175,34 → 131,70; -43,64
HbA1c, %	8,57 → 7,07; -1,5.	8,66 → 7,24; -1,42.
Peso, Kg	99,57 → 93,53; -6,04.	102,34 → 97,09; -5,25.

Tabla 15. Comparación de resultados entre la cohorte de Moreno Obregón⁷² (tratados con dulaglutide) y nuestro grupo de pacientes tratados con algún arGLP1.

Es conocido que el tratamiento con insulina aumenta el peso corporal. El porcentaje de insulinizados en nuestra serie es del 61% y en la serie de Moreno⁷² del 52,14%. A pesar de que tengamos más pacientes insulinizados, la diferencia de peso entre ambas muestras no es relevante.

En la muestra publicada por Armada C.⁷³, recogida en el Hospital Infanta Elena de Huelva, se recogen 63 diabéticos tipo 2 en tratamiento con semaglutide con un descenso de 0,9% en la HbA1c a los tres meses de tratamiento y una reducción en el peso no especificada en números absolutos, pero alcanzando el normopeso el 14.3% de la muestra frente al 5,6% al inicio. En nuestra muestra el 14,9% de pacientes dejan de considerarse obesos.

En el estudio de Unni et al.⁷⁴ en vida real en EEUU con más de 2000 diabéticos, el descenso medio de HbA1c es de -0.5% a los seis meses de tratamiento y la pérdida de peso de entre -1,4 y -2,7 Kg a los seis meses. Los pacientes habían sido tratados con exenatide LAR, dulaglutide o albiglutide. En la muestra de Moreno Obregón⁷² a los seis meses de tratamiento los objetivos de control metabólico eran más notables.

En el análisis de Mody et al.⁷⁵, en vida real en población canadiense, con una muestra numerosa de 1456 diabéticos, el descenso de HbA1c al año es de -0.9 con dulaglutide, de -0.77 con liraglutide y de -0.77 con exenatide, menos pronunciado que en nuestra muestra y en la de Moreno Obregón⁷².

Estas diferencias podríamos atribuir las a las desigualdades entre la población norteamericana y la española y sus hábitos dietéticos.

6.2. HALLAZGOS FRENTE AL GRUPO DE CONTROL.

En el análisis comparativo de los datos hemodinámicos en ambos grupos, el dato más relevante es que en nuestro estudio, los sujetos que han completado un año de tratamiento con arGLP1 tienen un valor medio de SI significativamente inferior a los sujetos no tratados con arGLP1, de menos 1,43 m/s. Esta diferencia no se puede justificar por diferencias en el control glucémico ni lipídico, ni en las cifras de presión arterial, como mostramos en la tabla 11.

Tampoco consideramos que podamos justificar esta diferencia a la mayor edad en el grupo control, de 6,69 años más de media. Si aplicamos los hallazgos de Rosnagel¹⁹ sobre 4095 sujetos, anteriormente comentado, el cual describe un ascenso del SI de 0,22 m/s a los 5 años de seguimiento en sujetos sanos, deberíamos aplicar un factor de corrección de +0,294 m/s para equiparar la diferencia de edad. Esto supondría un SI al final del periodo de seguimiento de 7,64 m/s (en lugar de 7,35 m/s) en el grupo de arGLP1 frente a 8,77 m/s descrito en el grupo control, una diferencia igualmente amplia.

Se aprecia también una tendencia a la reducción del RI en el grupo de tratamiento respecto al grupo control, pero no alcanza significación estadística. Sin embargo, sí es significativa la reducción de RI en los pacientes tratados con arGLP1 cuando se les compara al final y al inicio del tratamiento. Esto hace suponer, de nuevo, que un incremento de la muestra a estudio pueda confirmar y dar validez a estas diferencias encontradas.

En lo relativo a los parámetros analíticos, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en el control glucémico ni en el nivel sérico de LDL-colesterol. Sí hemos apreciado una tendencia a la reducción en la HbA1c y en el nivel de

sérico de triglicéridos en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control, sin alcanzar la significación estadística, junto con un incremento, igualmente sin significación estadística, en el nivel sérico de colesterol HDL; cabe pensar que estas diferencias se confirmen y se incremente su significación con un aumento del tamaño de la muestra a estudio.

De la misma forma, también hemos encontrado una tendencia al mantenimiento del filtrado glomerular en el grupo de tratamiento, que no se produce en el grupo control, y que con probabilidad igualmente alcanzaría significación estadística con un incremento del tamaño muestral.

Destacamos la diferencia en las cifras de creatinina y de filtrado glomerular, desfavorables en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas. De forma concordante la tasa de microalbuminuria es mayor en el grupo control (21,3% en el grupo de arGLP1 frente al 33,3% en el grupo control). Es por ello que este grupo tenga un porcentaje de sujetos tratados con iSGLT2 alto (36,7%), ya que este grupo terapéutico han demostrado también de forma extensa e inequívoca su efecto renoprotector y de reducción de la microalbuminuria.

Sí hay diferencias significativas a favor del grupo control en la tasa de obesidad. Como era lo esperable, a pesar de la pérdida de peso conseguida y de que un 14.9% de los sujetos tratados con arGLP1 dejen de estar catalogados como obesos en base al IMC alcanzado, la diferencia en el peso medio sigue siendo evidente (96,49 Kg vs 77,49 Kg).

6.3. HALLAZGOS RELACIONADOS CON LA MORBIMORTALIDAD.

En lo relacionado al análisis de la morbimortalidad cardiovascular, el estudio que presentamos no está diseñado expresamente para este fin, pero sin lugar a dudas, es recomendable realizarlo en cualquier estudio con sujetos diabéticos. Efectuamos algunas reflexiones al respecto.

En nuestro estudio, el tiempo de seguimiento es de doce meses, en los que solo se produjo un evento catalogado como MACE (*major adverse cardiovascular events*, que incluyen

infarto no mortal, ictus no mortal y muerte por causa cardiovascular), que se trató de un infarto agudo de miocardio. Supone el 2,13% de la muestra.

En los grandes ensayos clínicos de seguridad cardiovascular más relevantes, la tasa de infarto no mortal fue del 3% en el SUSTAIN-6 con semaglutide a dos años de tratamiento, del 6% en el LEADER con liraglutide a 3,8 años de seguimiento, y del 5% en el REWIND con dulaglutide tras 5,4 años de tratamiento (ver figura 8).

En los doce meses de seguimiento no registramos ningún fallecimiento. En el análisis de supervivencia posterior a 4 años se registran dos fallecimientos por muerte cardiovascular (PCR extrahospitalarias), que supone el 4,25% de la muestra. En el LEADER es del 5% a 3,8 años, del 3% en el SUSTAIN-6 a dos años y del 6% en el REWIND a 5,4 años (ver figura 8).

Según la evidencia disponible en la actualidad, y como ya se ha comentado extensamente, los arGLP1 muestran diferentes efectos considerados beneficiosos en la evolución de la enfermedad aterosclerótica. En nuestro estudio hemos encontrado estos efectos a nivel metabólico y hemodinámico, pero debemos considerar también otros efectos no analizados, como la reducción del estado inflamatorio y del estrés oxidativo que se describen en la génesis de la arterioesclerosis.

Es plausible esperar que estos efectos en la hemodinámica vascular periférica, en la actividad inflamatoria y en el control metabólico, sean factores beneficiosos en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en estos pacientes, y que a lo largo de su evolución provoquen reducciones en la morbilidad e incluso en la mortalidad, objetivable también en condiciones de vida real. Para ello se requieren estudios de mayor tiempo de seguimiento que el nuestro.

Este estudio ha encontrado una serie de limitaciones que pueden justificar la falta de significación estadística en diversos parámetros antes comentados.

El tamaño muestral está limitado a los pacientes a los que se les indicó tratamiento con algún arGLP1 según ficha técnica, según condiciones de financiación en cada momento y según práctica clínica habitual, dentro del periodo de inclusión del estudio. Se han perdido una serie de sujetos del grupo de arGLP1 por el cese de la actividad clínica en

2020 durante de pandemia de COVID19. En esas circunstancias no era posible hacer determinación presencial de rigidez arterial y tampoco era imprescindible realizar determinaciones analíticas en pacientes estables. El grupo de pacientes no tratados con arGLP1 perdió en su mayoría todo el seguimiento posterior por lo que no disponemos de un análisis comparativo de ambos grupos al final del periodo de seguimiento.

Precisamente debido al número de pacientes no hemos considerado realizar análisis por tipo de fármaco, incluyendo el conjunto de arGLP1. Exenatide LAR es el análogo más frecuentemente indicado por ser el único existente en posología semanal, cuando se inició el estudio. Si repitiéramos este estudio en la actualidad, la distribución por fármacos sería diferente, atendiendo a las mayores opciones terapéuticas actuales y a las nuevas evidencias en prevención secundaria.

Además, se debe tener en cuenta que el método de medición de la distensibilidad vascular usado no está aún validado para su uso rutinario en la práctica clínica. No obstante, dado que se trata de un procedimiento de evaluación clínica incruento y sin coste significativo, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos, tanto en nuestro estudio como en los otros estudios revisados, proponemos y apoyamos la inclusión de este procedimiento en la evaluación regular del riesgo vascular, al menos en pacientes seleccionados.

Sin embargo, en cuanto a los hallazgos en los valores relacionados con la distensibilidad vascular, otras series publicadas tienen un tamaño muestral similar a la nuestra y los resultados son parecidos.

Respecto a los hallazgos en los valores relacionados con el control metabólico y con el peso, al compararlo con muestras del entorno próximo, los resultados parecen superponibles, si bien son estudios multicéntricos o el tiempo de seguimiento es menor.

7. CONCLUSIONES.

1. La rigidez arterial es un predictor de morbimortalidad y debe considerarse en la evaluación del riesgo cardiovascular. Su medición mediante el análisis de la onda de pulso captada por fotopletomografía digital es un método sencillo y rápido, idóneo para su uso en práctica clínica habitual.
2. El grupo de fármacos arGLP1 ha demostrado ampliamente un efecto cardiorrenoprotector, recomendándose como terapia de primer escalón en diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular en las guías actuales de diabetes y prevención cardiovascular.
3. En nuestra muestra, los sujetos que cumplen un año de tratamiento con alguno de los arGLP1 muestran una mejoría estadísticamente significativa en la rigidez arterial, con un descenso medio de SI 1,88 m/s y del 9.09% para RI.
4. En nuestro estudio, los sujetos que han completado un año de tratamiento con arGLP1 tienen un valor medio de SI significativamente inferior a los sujetos no tratados con arGLP1. Esta diferencia es de 1,43 m/s y no se justifica por diferencias en el control glucémico ni lipídico ni en el peso corporal.
5. En nuestra muestra, los sujetos tratados con algún arGLP1 presentan un descenso de 1,51% en la hemoglobina glicosilada y de 4,95 kilos en el peso corporal al año de tratamiento estadísticamente significativo. Esta mejora es superponible a la descrita en otras series publicadas en condiciones de vida real.
6. También observamos un descenso significativo del colesterol total y del LDL colesterol en los sujetos tratados durante un año con arGLP1. Las reducciones en los niveles de triglicéridos, en la microalbuminuria y en la presión arterial en diabéticos tratados durante un año con arGLP1, no alcanzaron significación estadística en nuestro estudio.
7. Los hallazgos descritos son prometedores. Pueden ser la base de futuras investigaciones con mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento que pudieran confirmar nuestros hallazgos sobre el comportamiento de los arGLP1 en la rigidez arterial.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Instituto Nacional de Estadística, Feb 2023. Gráfico de mortalidad del INE. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&idp=1254735573175
- ² World Health Organization, Feb 2023. Gráfico de mortalidad de la OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- ³ van der Velden J, Asselbergs FW, Bakkers J, et al. Animal models and animal-free innovations for cardiovascular research: current status and routes to be explored. *Cardiovascular Research*, noviembre de 2022. Volumen 118(15):3016–3051.
- ⁴ Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, Sept 2021. 42(34):3227-3337.
- ⁵ Guía NICE Num. 181, Mayo 2023. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. ISBN-13: 978-1-4731-5197-0.
- ⁶ Revisión UpToDate Feb 2023. Wilson PWF, MD. Overview of possible risk factors for cardiovascular disease. Disponible en: https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/overview-of-possible-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=Overview%20of%20possible%20risk%20factors%20for%20cardiovascular%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (acceso limitado).
- ⁷ Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV. European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006, 27(21):2588-2605.
- ⁸ Armario P, Gómez-Choco M. Rigidez arterial y enfermedad vascular. ¿Qué aporta la medida de la velocidad de la onda del pulso en la práctica clínica? *Revista Clínica Española*. 2021; 221: 160-162.
- ⁹ Clarenbach CF, Stoewhas AC, van Gestel A. Comparison of photoplethysmographic and arterial tonometry-derived indices of arterial stiffness. *Hypertension research*. Oct 2011; 35: 228-233.
- ¹⁰ Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021 Dec;78(6):493-501.
- ¹¹ MLA, 9.ª edición (Modern Language Assoc.) Chavez, Becky. *Advances in Arterial Stiffness Research*. Nova Science Publishers, Inc, 2016. ISBN: 978-1-63485-838-0.
- ¹² Marx N, Davies MJ, Grant PJ. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:46-52.
- ¹³ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 2016. Volume 37, Issue 29:2315–2381.
- ¹⁴ Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal*, Sept 2018. Volume 39, Issue 33:3021–3104.

- ¹⁵ Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012 March;30(3):445-8.
- ¹⁶ Raymond R. Townsend, Ian B. Wilkinson. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66:698–722.
- ¹⁷ Vlachopoulos C, Xaplanteris P, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):507-532.
- ¹⁸ M. Elosua-Bayés, R. Martí-Lluch, M.D.M. García-Gil, *et al.* Association of classic cardiovascular risk factors and lifestyles with the cardio-ankle vascular index in a general mediterranean population. *Rev Esp Cardiol*.2018;71(6):458-465.
- ¹⁹ Rossnagel K, Jankowlak S, et al. Long working hours and risk of cardiovascular outcomes and diabetes type II: five-year follow-up of the Gutenberg Health Study. *International archives of occupational and environmental health*. 2022; 95:303-312.
- ²⁰ Brillante DG, O’Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmography. Local and regional arterial stiffness measurement in clinical practice. *Blood Pressure*. 2008; 17:116-123.
- ²¹ Gunarathne A, Patel JV, et al. Measurement of Stiffness Index by Digital Volume Pulse Analysis Technique: Clinical Utility in Cardiovascular Disease Risk Stratification. *American Journal of Hypertension*. 2008; 21(8):866-872.
- ²² Obeid H, Fortier C. Radial-digital pulse wave velocity: a noninvasive method for assessing stiffness of small conduit arteries. *J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Apr 1;320(4):H1361-H1369.
- ²³ Woodman RJ, Bronwyn A, et al. Assessment of central and peripheral arterial stiffness. *American Journal of hypertension*. 2005;18:249-260.
- ²⁴ Ikdahl E, Rollefstad S, et al. Sustained Improvement of Arterial Stiffness and Blood Pressure after Long-Term Rosuvastatin Treatment in Patients with Inflammatory Joint Diseases: Results from the RORA-AS Study. *PLoS One*. 2016 Apr 19;11(4).
- ²⁵ Sahebkar A, Pecin I, et al. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 June;212:160-8.
- ²⁶ Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 8;17(1):8.
- ²⁷ Batzias K, Antonopoulos AS, et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2018 Dec 4;2018:1232583.
- ²⁸ Kim HL, Ahn DW, Kim SH, et al. Association between body fat parameters and arterial stiffness. *Scientific Report*. 2021 Oct 15;11(1):20536.
- ²⁹ Tolosa-Álvarez S, Torres-Partido F, Córdoba-Bueno S, et al. Relación entre la velocidad de onda de pulso - índice corazón- tobillo (CAVI) y el componente de masa grasa en pacientes con obesidad. *Rev Clin Esp*. 2023;223(Supl 1):S921.
- ³⁰ ElSayed NA., Aleppo G., Aroda VR., et al. Standards of care in diabetes 2023. *Diabetes Care*. Diciembre 2022;46(S1):S1-S282.
- ³¹ Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of

- 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- ³² Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S. Excess mortality among persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:1817-20. doi:10.1056/
 - ³³ <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
 - ³⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
 - ³⁵ The ADVANCE Collaborative Group (Patel A, MacMahon S, et al). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Jun 2008; 358:2560-2572.
 - ³⁶ Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Ene 2009; 360:129-139.
 - ³⁷ The ACCORD Study Group (Friedewald WT, Buse JB). Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. Apr 2010; 362:1575-1585.
 - ³⁸ Agencia española del medicamento. Informe de utilización de medicamentos u/an/v1/03092015. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Septiembre de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidiabeticos-2000-2014.pdf>
 - ³⁹ Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):275-286.
 - ⁴⁰ European Medicines Agency. Ficha técnica de exenatida. Agencia Europea del Medicamento. [Último acceso Marzo 2018.] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_es.pdf
 - ⁴¹ European Medicines Agency. Ficha técnica de lixisenatida. Agencia Europea del Medicamento. [Último acceso Marzo 2018.] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138688/anx_138688_es.pdf
 - ⁴² European Medicines Agency. Ficha técnica de liraglutida. Agencia Europea del Medicamento. [Último acceso Marzo 2018.] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf
 - ⁴³ European Medicines Agency. Ficha técnica de exenatida-LAR. Agencia Europea del Medicamento. [Último acceso Marzo 2018.] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf
 - ⁴⁴ European Medicines Agency. Ficha técnica de dulaglutida. Agencia Europea del Medicamento. [Último acceso Marzo 2018.] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf
 - ⁴⁵ European Medicines Agency. Ficha técnica semaglutide inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html#

- ⁴⁶ Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. 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 Aug;37(8):2159-67.
- ⁴⁷ Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2168-76.
- ⁴⁸ Tsapas A, Avgerinos I, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. August 2020;173(4):278-287.
- ⁴⁹ Ahrén B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res*. 2004 Nov-Dec;36(11-12):842-845.
- ⁵⁰ Drucker, DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. Mar 2006; 3(3): 135-165.
- ⁵¹ Salvador J, Andrada P. Efectos extrapancreáticos de los agonistas del receptor de GLP-1: una ventana hacia nuevos objetivos del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(Supl 2):28-34.
- ⁵² Vilsboll T, Christensen M. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *British Medical Journal*. Jan 2012;344:d7771.
- ⁵³ Bray JJ, Foster-Davies H, Salem A, Amy L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. August 2021;Volume23, Issue8:1806-1822.
- ⁵⁴ Bunck M, Cornér A, et al. Tratamiento de un año con exenatida vs. insulina glargina: efectos sobre la glucemia posprandial, perfiles lipídicos y estrés oxidativo. *Atherosclerosis*. Sept 2010. Volumen 212 (1): 223-229.
- ⁵⁵ Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER). *N Engl J Med*. Jul 2016;375(4):311-22.
- ⁵⁶ Marso SP, Bain SC, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6). *N Engl J Med*. Nov 2016;375(19):1834-1844].
- ⁵⁷ Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. Jul 2019; 394(10193):121-130.
- ⁵⁸ Sattar N, Lee MM, Kristensen S 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 randomised trials. *The Lancet, Diabetes and Endocrinology*. Oct 2021; 9(10):653-662.
- ⁵⁹ Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27:547-558.
- ⁶⁰ Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ELIXA). *N Engl J Med*. 2015; 373:2247-2257.
- ⁶² Vanderheiden A. Effect of Adding Liraglutide vs Placebo to a High-Dose Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul;176(7):939-47.
- ⁶³ Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER6). *N Engl J Med* 2019; 381:841-851.

- ⁶⁴ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. Jun 2014;13:102.
- ⁶⁵ Neil B., Perkovic V., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS program). *N Engl J Med*. 2017 June; 377:644-657.
- ⁶⁶ Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2022. Un informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753–2786.
- ⁶⁷ Gómez-Sánchez L, García Ortiz L, et al. Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study. *PLoS One*. 2017 Apr;12(4):e0175982.
- ⁶⁸ Li P, Wang L, et al. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Postgrad Med*. 2017 Mar;129(2):224-230].
- ⁶⁹ Smits MM, Tonneijck L, et al. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. 2017 Feb; 124:1-10. *Diabetes Research and Clinical Practice*.
- ⁷⁰ Arioiz DA, Saglam H, et al. Arterial stiffness and dipper/non-dipper blood pressure status in women with preeclampsia. *Advances in therapy*, 25,9:925-934.
- ⁷¹ Zhang L, Zhang Z, Jiang B, et al. Digital pulse wave analyzing method in evaluating arterial compliance based on population study in Chinese 415 adults. *Revista China de Medicina Preventiva*, 2006, 40(02) : 113-115.
- ⁷² Moreno Obregon F, Miramontes Gonzalez P, et al. Real-life experience with Dulaglutide: Analysis of clinical effectiveness to 24 months. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019; 158: 107918-20.
- ⁷³ Armada C, Ollero J. Papel de semaglutida en el control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos en vida real. *Rev Clin Esp*. 2023;223(Supl 1):S937.
- ⁷⁴ Unni S, Wittbrodt E, Ma J, et al. Comparative effectiveness of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to 6-month glycaemic control and weight outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*, sept 2017. 20(2): 468-473.
- ⁷⁵ Mody R, Huang Q, Yu M, et al. Comparative Glycemic Effectiveness of Dulaglutide vs. Liraglutide and Exenatide QW in a U.S. Real-World Setting. *Diabetes*. 2018.67(Supplement_1):1071.

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE LA RIGIDEZ VASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ANÁLOGOS DEL GLP-1.

Lea la siguiente información para estar seguro/a de que comprende perfectamente el objetivo de este estudio que se llevará a cabo, y firme en caso de que acepte participar en él:

El presente proyecto pretende estudiar el efecto de un grupo de fármacos para el tratamiento de la diabetes, denominados análogos del GLP-1, sobre la rigidez que se produce en las arterias como consecuencia de la edad, la hipertensión, la diabetes o la hipercolesterolemia.

PROCEDIMIENTO:

El médico especialista en Riesgo vascular que le sigue por su diabetes, estimará si fuera necesario iniciar tratamiento con alguno de estos antidiabéticos en función de sus controles de glucemia capilar, glucemia en sangre venosa en ayunas y hemoglobina glicosilada. Esta indicación estará basada en las recomendaciones de las guías de práctica clínica actualizadas para el tratamiento de la diabetes y en las indicaciones y dosis descritas en la ficha técnica del medicamento.

A continuación, y tras firma del presente documento de conformidad, será incluido como participante en el estudio.

El seguimiento se estructura en tres visitas: la primera, cuando se indica el inicio del tratamiento, a los 6 meses y a los 12 meses.

En cada visita será necesario recoger información médica sobre sus antecedentes personales: hipertensión, hipercolesterolemia, insuficiencia renal, cardíaca, infarto de miocardio o cerebral, hospitalizaciones, tratamiento médico, etc.

También se le realizarán las siguientes determinaciones:

- Medida de la rigidez arterial: para ello deberá permanecer acostado sobre la camilla de exploración unos 10 minutos. Se le coloca una pequeña sonda en un dedo de su mano, la cual no provoca molestia alguna (ver siguiente figura).



- Peso, talla, perímetro de cintura y toma de presión arterial.
- Determinaciones analíticas habituales para su correcto seguimiento: función renal y hepática, glucemia en sangre venosa, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL y HDL colesterol, triglicéridos, proteínas en orina.

- Para las visitas 2 y 3 se solicitará además un medición ambulatoria de tensión durante 24 horas en las cuales puede hacer su actividad diaria habitual.

BENEFICIOS:

No recibirá ningún beneficio por el hecho de participar en el estudio. Los resultados tendrán interés científico y no podrán proporcionarle un potencial beneficio añadido con respecto a la enfermedad, salvo el propio del fármaco para el adecuado control glucémico.

CONFIDENCIALIDAD:

Se garantiza la confidencialidad. Eso quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos personales. Por eso los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados para este fin y protegidos con las medidas de seguridad exigidas en la legislación vigente.

Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten los datos personales de los participantes.

En cualquier momento, puede solicitar sus datos personales, que constan en el estudio, por si hiciera falta rectificar alguno, así como revocar esta autorización. Para ello tiene que realizar una comunicación escrita dirigida a MA. Rico Corral o R. Domínguez Álvarez (investigador/es del estudio). Su petición será atendida de forma inmediata.

Con la firma de esta hoja de consentimiento, da su permiso para la utilización de las determinaciones anteriormente especificadas (peso, talla, presión arterial, determinaciones analíticas, medición de rigidez vascular).

CONSENTIMIENTO

Después de haber leído y comprendido el objetivo del estudio, y haber resuelto las dudas que tenía, doy mi conformidad para participar en él.

Lugar y fecha: En Sevilla, a de De 201....

Firmas:

PACIENTE

REPRESENTANTE LEGAL

MÉDICO QUE INFORMA

Sr/a.....

Sr/a.....

Dr/a.....

ANEXO II. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

NOMBRE:
NHC:

EDAD:
NSS:

SEXO:

TRATAMIENTO:

HTA
HLP
C.Isq.
IC
ECV
ERC
EAP
REVASC Co / Ca-Ce / Perif

FECHA DE INICIO:

Antiagregantes
Anticoagulantes
AntiHTA
Hipolipemiantes
ADOs:
Insulinas:
Hiperglucemiantes:
Tabaquismo

	INICIO	6 MESES	12 MESES
Peso / Talla			
P. Cintura			
TA			
FC			
Indice RI %			
Indice SI m/seg			
Glucemia basal			
HbA1c			
Col t			
LDL/HDL			
TG			
Cr / FG			
μAlbum			
Insulinizacion			

Eventos CV	INICIO	6 MESES	12 MESES
SCA			
AVC / AIT			
Amputaciones			
APT / territorio			
Ingreso por IC			
Exitus	Fecha Exitus:		
Causa exitus			

C. Exclusion: No C.I.
DM tipo 1 IC NYHA
IV
ERC FG < 29 ml/min
ECV dependiente ABVD

FECHA FIN:

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DE LA DISTENSIBILIDAD VASCULAR EN SUJETOS DIABÉTICOS TIPO 2 TRATADOS CON ANÁLOGOS DEL GLP-1. ,(Estudio de la distensibilidad vascular en sujetos tratados con AGLP-1.)

Protocolo, Versión: V1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 30/07/2019

D/Dª. Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro De Verificación:	d1032d34480bff8c6047c3c9114ebbd47c906838	Fecha	30/07/2019
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/d1032d34480bff8c6047c3c9114ebbd47c906838	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 29/07/2019 y recogida en acta 07/2019 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DE LA DISTENSIBILIDAD VASCULAR EN SUJETOS DIABÉTICOS TIPO 2 TRATADOS CON ANÁLOGOS DEL GLP-1. ,(Estudio de la distensibilidad vascular en sujetos tratados con AGLP-1.)
Protocolo, Versión: V1
HIP, Versión:
CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/Dª. Víctor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

D/Dª.

Secretario/a

D/Dª. Carlos García Pérez

Vocales

D/Dª. Enrique Calderón Sandubete
D/Dª. José Garnacho Montero
D/Dª. Gabriel Ramírez Soto
D/Dª. Cristina Pichardo Guerrero
D/Dª. Javier Vitorica Fernandez
D/Dª. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA
D/Dª. Luis Lopez Rodriguez
D/Dª. Enrique de Álava Casado
D/Dª. ANGELA CEJUDO LOPEZ
D/Dª. Amancio Carnero Moya
D/Dª. Jose Salas Turrents
D/Dª. María Pilar Guadix Martín
D/Dª. ESPERANZA GALLEGO CALVENTE
D/Dª. Ana Melcon -

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Sevilla a 30/07/2019



Código Seguro De Verificación:	d1032d34480bff8c6047c3c9114ebbd47c906838	Fecha	30/07/2019
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/d1032d34480bff8c6047c3c9114ebbd47c906838	Página	2/2

