



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**ALTERACIONES DEL METABOLISMO  
HIDROCARBONADO EN EL PACIENTE CON  
SÍNDROME CORONARIO AGUDO.  
BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON  
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP 1.  
GLUCOSE ABNORMALITIES IN PATIENTS  
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME.  
TREATMENT BENEFITS WITH GLP 1  
RECEPTOR AGONISTS**

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139. DEPARTAMENTO DE MEDICINA.

DOCTORANDO: MARÍA ISABEL DEL OLMO GARCÍA

DIRECTOR DE LA TESIS: DR. JUAN FRANCISCO MERINO-TORRES

JUNIO-2020





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO  
EN EL PACIENTE CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO.  
BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL  
RECEPTOR DE GLP 1. GLUCOSE ABNORMALITIES IN  
PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME.  
TREATMENT BENEFITS WITH GLP 1 RECEPTOR AGONISTS**

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139. DEPARTAMENTO DE MEDICINA.  
DOCTORANDO: MARÍA ISABEL DEL OLMO GARCÍA  
DIRECTOR DE LA TESIS: DR. JUAN FRANCISCO MERINO-TORRES  
JUNIO-2020



Don Juan Francisco Merino-Torres, profesor titular del Departamento de Medicina de la Universitat de València y jefe de servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICA: Que la presente tesis doctoral elaborada mediante el compendio de artículos, titulada “Alteraciones de metabolismo hidrocarbonado en el paciente con síndrome coronario agudo. Beneficios del tratamiento con agonistas del receptor de GLP 1”, que presenta Doña María Isabel del Olmo García para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y que dicho trabajo reúne los requisitos para su presentación y defensa.

Y, para que así conste, firma la presente en Valencia, a 15 de Junio de 2020.

Fdo. D Juan Francisco Merino-Torres



## AGRADECIMIENTOS

Desearía mostrar mi agradecimiento a todas las personas que, de alguna u otra forma, han contribuido a hacer más fácil la elaboración de esta tesis.

En primer lugar, al Dr. Juan Francisco Merino-Torres, verdadero animador infatigable de esta memoria, por su inestimable ayuda en múltiples facetas: facilitación de bibliografía, orientaciones clínicas y metodológicas, así como la revisión final del texto. Sin él, difícilmente hubiese podido llevar a cabo la realización de esta tesis.

A TODO el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario La Fe (facultativos y personal de enfermería) por su colaboración y apoyo en todo este largo recorrido aportándome sus experiencias y sugerencias que han resultado extremadamente útiles.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario La Fe, en concreto al Dr. Miguel Ángel Arnau Vives y al Dr. Luis Martínez Dolz quienes me han ayudado en todo momento y han compartido conmigo los diferentes casos clínicos.

A David Hervás Marín, estadístico de la Fundación de Investigación La Fe por su colaboración en la realización de los análisis estadísticos y orientación metodológica.

A mi familia y amigos. Gracias a mis padres por apoyarme en todo momento y brindarme todo su cariño para seguir adelante. Gracias a mi padre por ser el verdadero inspirador y ejemplo para ser la médica que soy hoy en día. Gracias a mi madre por cuidar de mí y guiarme a lo largo de mi vida. Gracias a mi hermano por ser un incansable acompañante en esta aventura como es la vida. Gracias a Sergio por quererme tanto, por su apoyo en los momentos más difíciles, por su comprensión y tolerancia. Por último, gracias a mis hijos Marcos y Sara, por ser mi principal motivación, orgullo e impulsores de mi felicidad.





# ÍNDICE

<b>1. Introducción .....</b>	<b>3</b>
1.1. Epidemiología de la Diabetes Mellitus.....	3
1.2. Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular .....	5
1.3. Síndrome Coronario Agudo y prevalencia de Diabetes.....	7
1.4. Detección de anomalías glucémicas en el paciente con SCA.....	8
1.5. Tratamiento y control glucémico del paciente con diabetes hospitalizado con SCA.....	10
1.6. Efectos beneficiosos de los agonistas del receptor GLP-1 a nivel ambulatorio .....	18
1.7. Estudios de seguridad cardiovascular: agonistas del receptor de GLP 121	
1.7.1. ELIXA.....	22
1.7.2. LEADER.....	23
1.7.3. SUSTAIN 6 .....	25
1.7.4. EXSCEL.....	28
1.7.5. HARMONY.....	29
1.7.6. REWIND .....	30
1.7.7. PIONEER-6.....	32
<b>2. Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>37</b>
2.1. Hipótesis .....	37
2.2. Objetivos .....	38
2.2.1. Objetivo General.....	38
2.2.2. Objetivos Específicos.....	38
<b>3. Resumen Metodología y Resultados de los Artículos Publicados .....</b>	<b>43</b>
3.1. Artículo 1 .....	43
3.1.1. Metodología .....	43
3.1.2. Protocolo.....	44
3.1.3. Características de los pacientes recogidos.....	48
3.1.4. Resultados .....	49
3.1.5. Resultados no publicados .....	60
3.2. Artículo 2.....	62
3.2.1. Metodología .....	62

3.2.2. Resultados .....	62
3.3. Artículo 3 .....	77
3.3.1. Metodología .....	77
3.3.2. Resultados .....	77
3.4. Artículo 4 .....	87
3.4.1. Metodología .....	87
3.4.2. Protocolo .....	88
3.4.3. Pacientes .....	89
3.4.4. Resultados .....	91
<b>4. Discusión .....</b>	<b>101</b>
4.1. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con síndrome coronario agudo: estudio de variables de interés en la práctica clínica habitual .....	101
4.1.1. Aspectos Epidemiológicos: Prevalencia de Anormalidades Glucémicas en el paciente con SCA .....	101
4.1.2. Grado de control metabólico de los pacientes con Diabetes al ingreso .....	102
4.1.3. Descripción de la población con SCA al ingreso y factores de riesgo .....	105
4.1.4. Pruebas para la detección de Anormalidades Glucémicas en el paciente con SCA .....	107
4.1.5. Estudio de otras variables útiles en la práctica clínica para la detección de Anormalidades Glucémicas .....	109
4.2. Uso de Agonistas del receptor de GLP-1 y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 .....	116
4.3. Uso de Agonistas del Receptor de GLP-1 en los pacientes con DM durante la fase aguda del síndrome coronario: Efecto sobre la Variabilidad Glucémica .....	117
4.3.1. Importancia de la Variabilidad Glucémica .....	117
4.3.2. Importancia de la Variabilidad Glucémica en el SCA .....	118
4.3.3. Estrés Oxidativo en el SCA .....	119
4.3.4. Variabilidad Glucémica y Estrés Oxidativo .....	120
4.3.5. Agonistas del Receptor de GLP 1 y Variabilidad Glucémica .....	121
4.3.6. Agonistas del Receptor de GLP 1 y Estrés Oxidativo .....	123
4.3.7. Agonistas del Receptor de GLP 1, Variabilidad Glucémica y Estrés Oxidativo .....	124

4.3.8. Limitaciones del estudio.....	124
4.3.9. Implicaciones .....	125
<b>5. Conclusiones / <i>Conclusions</i> .....</b>	<b>129</b>
<b>6. Bibliografía .....</b>	<b>135</b>



## ABREVIATURAS

ACE: *American College of Endocrinology*  
ADA: *American Diabetes Association*  
ADN: Ácido Desoxirribonucleico  
ADOs: Antidiabéticos orales  
AHA: *American Heart Association*  
arGLP-1: Agonistas del receptor de GLP 1  
CGMS: Sensor de Monitorización Continua de Glucosa  
CoV: Coeficiente de Variación  
DE: Desviación Estándar  
DM: Diabetes mellitus  
ECV: Enfermedad Cardiovascular  
eNOS: Óxido Nítrico Sintetasa  
ERT: Enfermedad Renal Terminal  
FG: Filtrado Glomerular  
FRCV: Factor de Riesgo Cardiovascular  
GBA: Glucemia Basal Alterada  
HbA1c: Hemoglobina glicosilada  
HDLc: Lipoproteína de Alta Densidad  
HOMA IR: *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*  
HTA: Hipertensión Arterial  
IAM: Infarto Agudo de Miocardio  
ICAM-1: Molécula de Adhesión Intercelular  
IDF: *International Diabetes Federation*  
IDPPIV: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa tipo IV  
IHC: Intolerancia Hidrocarbonada  
IMC: Índice de Masa Corporal  
LDLc: Lipoproteína de Baja Densidad  
MACE: Eventos Cardiovasculares Mayores  
MAGE: Media de Amplitud de Excursiones Glucémicas  
MODD: Media de Diferencias Diarias  
NNT: Número Necesario a Tratar  
NYHA: *New York Heart Association*

OR: *Odds Ratio*  
PAI-1: Activador del Plasminógeno tipo 1  
PCR: Proteína C Reactiva  
ROS: sustancias reactivas al oxígeno  
SCA: Síndrome Coronario Agudo  
SCR: Síndrome Cardio-renal  
SEC: Sociedad Española de Cardiología  
SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa  
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona  
SU: Sulfonilureas  
TAD: Tensión Arterial Diastólica  
TAS: Tensión Arterial Sistólica  
TNF alfa: Factor de Necrosis Tumoral Alfa  
VAM: Molécula de Adhesión Vascular  
VG: Variabilidad Glucémica

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1: Distribución mundial de la diabetes en año 2040 (Adaptado de Atlas de IDF [1]).....	4
Figura 1-2: Continuum cardiorenal (Adaptado de Dzau et al [8]) .....	6
Figura 3-1: Distribución de la edad de la muestra recogida .....	47
Figura 3-2: Distribución del tipo de síndrome coronario agudo .....	49
Figura 3-3: Distribución de anomalías glucémicas según historia previa y glucemia basal al ingreso.....	50
Figura 3-4: Comparación gráfica entre el HOMA-IR y HbA1c de los pacientes con GBA y normoglicemia .....	52
Figura 3-5: Redistribución de las anomalías glucémicas tras la realización de SOG en los pacientes clasificados inicialmente como no-DM. ....	53
Figura 3-6: Prevalencia de las anomalías glucémicas al ingreso y a los 3 meses .....	54
Figura 3-7: Distribución de anomalías glucémicas en subgrupo de pacientes no conocidos DM antes del ingreso .....	55
Figura 3-8: Distribución de las anomalías glucémicas del total de la muestra (n=95) excluyendo pérdidas y considerando GBA al ingreso y la SOG a los 3 meses.....	56
Figura 3-9: Curvas COR de algunas de las variables basales analizadas.....	59
Figura 3-10: Diagrama CONSORT del estudio realizado.....	90

Figura 3-11: Diagrama de cajas de algunos parámetros de VG durante la hospitalización.....	93
Figura 3-12: Diagrama de cajas de parámetros de VG a las 12 semanas .....	96
Figura 3-13: Diferencias de la glucemia a lo largo del día.....	97
Figura 3-14: Diagrama de cajas de los episodios de hipoglucemia durante seguimiento.....	98



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Criterios diagnósticos de DM .....	9
Tabla 1-2. Parámetros utilizados en la práctica clínica para la evaluación de la VG. ....	12
Tabla 1-3: Estudios de seguridad cardiovascular con arGLP-1 .....	22
Tabla 3-1: Características basales de los grupos al ingreso. ....	50
Tabla 3-2: Resultado del estudio de correlación entre variables al ingreso y la detección de anomalías glucémicas a los 3 meses del ingreso.....	57
Tabla 3-3: Estudio de comparación de prevalencias con el estudio Burriana .....	60
Tabla 3-4: Comparación de prevalencias del estudio GAMI en el subgrupo de pacientes no conocidos DM al ingreso.....	61
Tabla 3-5: Agonistas del receptor de GLP-1 .....	63
Tabla 3-6: Características basales de los pacientes a la inclusión y a las 12 semanas. ....	91
Tabla 3-7: Medidas de VG durante la hospitalización .....	92
Tabla 3-8: Requerimientos insulínicos durante el ingreso.....	94
Tabla 3-9: Variables de VG a las 12 semanas del ingreso.....	95



## RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de elevada y creciente prevalencia a nivel mundial que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad, siendo una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario. La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal complicación y causa de muerte del paciente con diabetes. La detección de anomalías glucémicas previamente no conocidas en el paciente con ECV es frecuente. La frecuencia aumentada de estas anomalías glucémicas en los pacientes con SCA y el riesgo que conllevan tanto en rango diabético como aquellos con estados prediabéticos hacen que su detección temprana sea prioritaria. Una vez diagnosticado el paciente de DM durante el ingreso, el control metabólico intrahospitalario es fundamental. En cuanto al tratamiento de elección para el control glucémico durante el ingreso, se desaconseja el uso de terapias no insulínicas durante la hospitalización y se recomienda el uso de insulina. Las recomendaciones en el paciente con SCA van encaminadas a intentar mantener unos niveles de glucemia lo más normales posibles mediante el uso de pautas de insulina basal-bolus. Sigue estando muy debatido, sin embargo, cuánto de intensivo debe ser el control glucémico en estos pacientes para evitar los efectos de hipoglucemias graves. Por otra parte, no sólo la hiperglucemia o la hipoglucemia puede afectar a estos pacientes, sino que también estudios recientes apuntan hacia la importancia de la variabilidad glucémica. Así pues, las estrategias del manejo glucémico en pacientes con diabetes y SCA deberían ir dirigidas al control de los tres componentes principales de la disglucemia: hiperglucemia mantenida, hipoglucemia y VG tanto a corto como a largo plazo. En 2005-2006 se introdujeron las terapias con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) y los agonistas del receptor de GLP 1 que han sido incorporados rápidamente

en las guías de práctica habituales de la diabetes mellitus tipo 2, situándose en las más recientes entre los fármacos de segundo escalón terapéutico en el tratamiento de la diabetes tipo 2. El bajo riesgo de hipoglucemia y la buena tolerabilidad de este grupo farmacológico hace que su uso en el medio hospitalario resulte atractivo.

Esta tesis resulta de un compendio de artículos publicados. El objetivo general de estos trabajos es estudiar la prevalencia de anormalidades del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con síndrome coronario agudo en nuestro medio y el posible impacto positivo en aquellos pacientes diabéticos del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 en su evolución a corto y medio plazo.

Para ello, se realizaron cuatro estudios:

1. Un estudio observacional, consecutivo y prospectivo de pacientes ingresados con el diagnóstico de SCA en los que se estudió la detección de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y variables útiles en la práctica clínica habitual que pudieran predecir pacientes con mayor propensión a padecer estas alteraciones.
2. Un estudio de revisión de los ensayos clínicos publicados más relevantes hasta la fecha de publicación del mismo en el ámbito de los agonistas de receptor de GLP-1 y la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2.
3. Un estudio generador de hipótesis en el que se condujo una revisión sistemática para identificar la información más relevante sobre agonistas del receptor de GLP-1, variabilidad glucémica, síndrome coronario agudo y estrés oxidativo.
4. Estudio piloto. Ensayo clínico de 12 semanas, abierto, prospectivo y randomizado con grupos paralelos que evalúa el uso de liraglutida y su impacto en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 y

síndrome coronario agudo durante el ingreso y los 3 meses posteriores tras el alta.

Tras el análisis de los datos de los estudios realizados objetivamos que la prevalencia de anormalidades glucémicas en el paciente con SCA son elevadas, siendo hasta en un 30% desconocidas. La sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada a los 3 meses del alta hospitalaria representa una herramienta de alta rentabilidad para la categorización glucometabólica de los pacientes con SCA. En comparación con la glucemia basal, la SOG presenta una sensibilidad mucho mayor para la clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes. La valoración de ciertos parámetros clínicos, demográficos y analíticos al ingreso permiten seleccionar a pacientes en riesgo de presentar anormalidades glucémicas.

Por otra parte, los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado un efecto beneficioso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tales como el control glucémico, el peso, la dislipemia y la HTA; así como en estudios preclínicos un posible beneficio sobre la función endotelial, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca.

La variabilidad glucémica (VG) juega un papel determinante en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes en el que el estrés oxidativo parece estar involucrado directamente. La VG en el paciente con síndrome coronario agudo es predictora de riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares mayores a medio plazo. A su vez, parece que los agonistas del receptor de GLP-1 podrían tener un impacto positivo sobre la VG. Además, el uso de agonistas del receptor de GLP 1 en el medio hospitalario es seguro. Liraglutida reduce la VG en la fase aguda del paciente con SCA y DM con un óptimo control glucometabólico y una

baja incidencia de hipoglucemias. Así pues, se deberían realizar ensayos multicéntricos cuyo objetivo sea introducir en el medio hospitalario en pacientes DM y SCA el tratamiento de agonistas del receptor de GLP1 y explorar su efecto sobre la VG y el estrés oxidativo.

## SUMMARY

*Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease, the worldwide prevalence which is high and continually growing. It is associated with high morbidity and mortality and is one of the diseases with greatest impact on public health. Cardiovascular disease continues to be the main complication and cause of death in the diabetic patient. Previously undetected glucose abnormalities are common in patients with cardiovascular disease. The high prevalence of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndrome as well as their increased risk both in diabetic and prediabetic stages underline the importance of an early detection. Once the diagnosis of DM is established during hospitalization, metabolic control during the hospital stay must be prioritized. During hospital stay non insulinic treatments are not recommended and insulin is the mainstay treatment. Recommendations of glucose control in patients with acute coronary syndrome aim to achieve values as normal as possible with the use of basal-bolus regimen. The recommendations of how tight should glucose control be, in order to avoid the deleterious effects of hypoglycemia in these patients, remains however highly debated. On the other hand, not solely hypoglycemia and hyperglycemia may affect deleteriously diabetic patients with acute coronary syndrome, recent studies describe that this pernicious effect can be extended to glycemic variability. Therefore, physicians should aim to control the three main components of dysglycemia in patients with acute coronary syndrome and diabetes: chronic hyperglycemia, hypoglycemia, and short-term and long-term glycemic variability. During 2005-2006, therapies with dipeptidil-peptidase 4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists were introduced and have been quickly incorporated in type 2 DM guidelines. Recent guidelines point out that this pharmacological group should be positioned as the second step treatment*

*after metformin. The low hypoglycemic risk and the good tolerability of this pharmacological group makes its use in hospital setting intriguing.*

*This thesis is the result of a compendium of published articles. The general purpose of these works is to study the prevalence of glucose abnormalities in acute coronary syndrome patient and the possible positive impact, in these diabetic patients, of treatment with GLP 1 receptor agonists in a short and midterm follow-up.*

*For this reason, four studies were carried out:*

- 1. An observational, consecutive and prospective study of patients admitted with the diagnosis of acute coronary syndrome in which glucose abnormalities were studied as well as the use of reliable tools in clinical practice which could predict patients with a higher predisposition to present these abnormalities.*
- 2. A review study of the most relevant published clinical trials up to the date of publication in the field of GLP 1 receptor agonists and cardiovascular disease in type 2 DM.*
- 3. A hypothesis generating study in which a systematic review to identify the most relevant information about GLP-1 receptor agonists, glycemic variability and oxidative stress was conducted.*
- 4. A pilot study clinical trial. It is a 12-week, open, prospective, randomized pilot clinical study with parallel groups which evaluates the use of liraglutide and its impact in glycemic control in type 2 diabetic patients with acute coronary syndrome at hospital setting and short-term in outpatient.*

*This study reveals that glucose abnormalities are frequent in acute coronary syndrome patients, being about 30% of them previously undetected. Oral*



*glucose tolerance test 3 months after hospital discharge is a reliable tool for glucometabolic classification in acute coronary syndrome patients. Oral glucose tolerance test compared to basal glucose has a higher sensibility to identify glucose abnormalities in this population. Certain clinical, demographical and analytical markers at admission are useful to recognize patients with a higher risk to present glucose abnormalities.*

*On the other hand, GLP-1 receptor agonists have demonstrated a beneficial effect over well known cardiovascular risk factors such as glycemic control, weight, dyslipidaemia and arterial hypertension; as well as a possible beneficial effect shown in preclinical trials over endothelial function, coronary ischaemia and heart failure.*

*Glycemic variability plays a determinant role in the development of diabetic complications in which oxidative stress seems to be involved directly. Glycemic variability in patients with acute coronary syndrome has demonstrated to be a powerful independent predictive factor of midterm major cardiovascular events. At the same time, it seems that GLP-1 receptor agonists could have a positive effect over glycemic variability and their use in hospital setting seems safe. Liraglutide reduces glycemic variability in acute phase of acute coronary syndrome, patients achieve an optimal control with low incidence of hypoglycemia. Therefore, multicentric trials which explore the use of GLP-1 receptor agonists in diabetic patients hospitalized with acute coronary syndrome as well as their effect in glycemic variability and oxidative stress should be performed.*



# **1. INTRODUCCION**



---

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

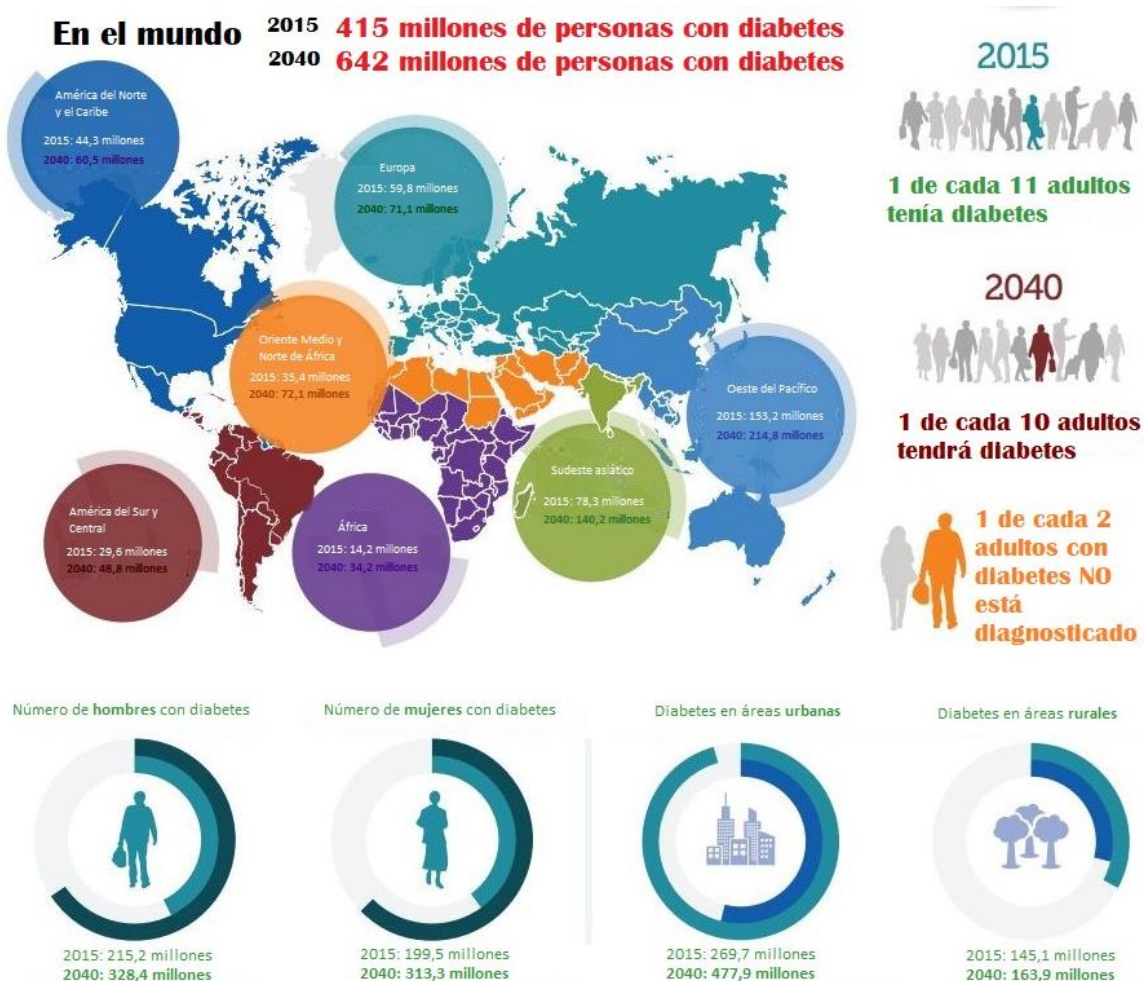
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de elevada y creciente prevalencia a nivel mundial que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad siendo una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario. Entre los años 1990 y 2010 el número de adultos diagnosticados de diabetes en EEUU se triplicó de unos 6,5 millones a 20,7 millones, mientras que la población total sólo aumentó en un 27% (de 178 millones a 226 millones). La *International Diabetes Federation* (IDF) estima que en el 2015 uno de cada once adultos padecía diabetes (415 millones de habitantes) y se estima que para el 2040 la prevalencia sea de uno de cada diez adultos (642 millones de habitantes) [1] (Figura 1-1). La *American Diabetes Association* (ADA) informa de que uno de cada tres adultos americanos podría padecer DM en el año 2050 si la tendencia epidemiológica actual continúa [2].

En España, se publicaron en 2012 los resultados del mayor estudio epidemiológico de la diabetes realizado en nuestro país, Di@bet.es, que concluyó que el 13,8% de los españoles mayores de 18 años padecía diabetes tipo 2 (DM2), lo que equivale a 5,3 millones de habitantes. De ellos, casi 3 millones estaban diagnosticados, pero 2,3 millones, el 43% del total, desconocían que sufrían la enfermedad [3].

Además de prevalente, la DM es una enfermedad compleja y crónica que está muy relacionada con la presencia de comorbilidades y complicaciones crónicas que pueden ser macrovasculares, microvasculares o mixtas. Las complicaciones macrovasculares incluyen la enfermedad vascular cerebral y periférica y la enfermedad cardiovascular (ECV). Entre las complicaciones microvasculares se encuentran la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía

diabéticas. Asimismo, también son comunes las complicaciones mixtas, de origen tanto macro como microvascular, como el pie diabético y la disfunción eréctil.

Figura 1-1: Distribución mundial de la diabetes en año 2040 (Adaptado de Atlas de IDF [1])



En los estudios descriptivos se observa un descenso gradual en los últimos años de las complicaciones, lo que probablemente refleja los avances en los cuidados clínicos agudos, la mejoría de los sistemas nacionales de salud y la promoción de salud en los individuos con diabetes. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal complicación y causa de muerte del paciente con diabetes. Además, la insuficiencia cardíaca, con una prevalencia estimada del 5%, está considerada como un problema sanitario de primer orden en España a pesar de no disponer de estudios adecuados para cifrar correctamente su impacto. De esta forma, constituye la principal causa de hospitalización de los mayores de 65 años, el 3% de los ingresos hospitalarios y el 3,5% del coste de la asistencia sanitaria. En 2010, la insuficiencia cardíaca fue la causa del 3% del total de muertes de los varones y el 10% de las mujeres [4,5].

## **1.2. DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

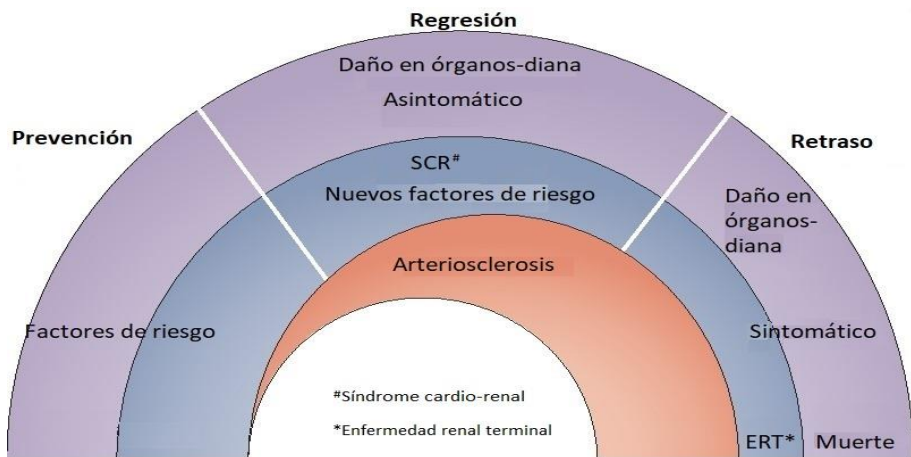
La diabetes y las enfermedades cardiovasculares aparecen con frecuencia como las dos caras de una misma moneda: la DM ha sido considerada durante años como equivalente de enfermedad coronaria y, de forma inversa, muchos pacientes con enfermedad coronaria establecida presentan diabetes o sus estadios preliminares. El aumento de ECV en el paciente con DM ya se puso de manifiesto en los ensayos clínicos de Framingham (1979) y MERIT (1993), que indicaban que los pacientes con DM tienen un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de padecer ECV en comparación con aquellos no diabéticos [6,7]. Además, la ECV en el paciente con DM tiene una probabilidad tres veces mayor de un desenlace mortal en comparación con la población normal.

Superado el falso concepto de equivalencia de diabetes y enfermedad cardiovascular es importante tener presente el concepto de continuum vascular introducido por Dzau et al. en 1991. El concepto de continuum

vascular nos habla de la progresión inexorable de la ECV desde la presencia de los factores de riesgo hasta el desarrollo del infarto de miocardio, la hipertrofia ventricular izquierda y la muerte cardiovascular. Con el paso de los años este concepto se ha ido modificando, sobre todo a raíz de la incorporación de la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), introduciéndose la noción de continuum cardiorrenal. Más aún, la frontera entre las complicaciones macro y microvasculares se está difuminando debido a un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos moleculares de la DM [8].

Así pues, un paciente con diabetes podrá encontrarse en un espectro de enfermedad muy diferente, desde una situación de diagnóstico reciente, con su enfermedad más evolucionada, en ambos casos con la constelación acompañante de otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaquismo, obesidad, dislipemia, etc.), con la sospecha de una ECV silente, tras un evento cardiovascular que en ocasiones precede al diagnóstico de diabetes o en evolución hacia fases terminales de una patología cardiovascular [9,10] (Figura 1-2).

*Figura 1-2: Continuum cardiorrenal (Adaptado de Dzau et al [8])*





### **1.3. SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y PREVALENCIA DE DIABETES**

La detección de anormalidades glucémicas previamente no conocidas en el paciente con ECV es frecuente. En concreto, en el paciente con síndrome coronario agudo (SCA) ya se describió en el estudio GAMI o en el *Euro Heart* o *China Heart surveys*. Los pacientes ingresados con el diagnóstico de SCA presentan según estudios publicados hasta una prevalencia 3 veces mayor al de la población general (aproximadamente un 21%). De entre estos pacientes con diabetes, entre un 4 y un 22% según las series no se encuentran diagnosticados en el momento del ingreso [11,12,13].

De hecho, el diagnóstico de anormalidades glucémicas en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) parece identificar un grupo con riesgo más elevado de desarrollar eventos cardiovasculares mayores. En estudios realizados en pacientes ingresados de manera consecutiva con el diagnóstico de IAM, la glucemia plasmática en ayunas se relacionó con un aumento de la mortalidad durante el primer mes tras ajustar con HbA1c. Un meta-análisis de 15 estudios que examinó la mortalidad intrahospitalaria y la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes ingresados por IAM encontraron un aumento de desenlaces fatales en aquellos que al ingreso presentaban una glucemia > 6 mmol/L (108 mg/dL) en comparación con aquellos que presentaban glucemia < 6 mmol/L (108 mg/dL) [14,15].

La frecuencia aumentada de estas anormalidades glucémicas en los pacientes con SCA y el riesgo que conllevan tanto en rango diabético como aquellos con estados prediabéticos hacen que su detección temprana sea prioritaria.

#### 1.4. DETECCIÓN DE ANORMALIDADES GLUCÉMICAS EN EL PACIENTE CON SCA

En cuanto a la prueba diagnóstica en la que se debe basar la detección de estas anormalidades glucémicas hasta el año 2012 existían discrepancias sustanciales entre la ADA y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La ADA recomendaba la detección de estas anormalidades basándose en la glucemia en ayunas, considerando una glucemia basal alterada (GBA) los valores de glucemia superiores a 100 mg/dL (5,6 mmol/L) e inferiores a 126 mg/dL (<7 mmol/L) y diabetes cuando la glucemia basal se encontraba por encima de 126 mg/dL ( $\geq 7$  mmol/L). Por otra parte, las recomendaciones de la OMS para la clasificación del metabolismo de la glucosa se basaban en la determinación de las concentraciones de glucosa en ayunas y tras 2h de la administración de 75 gramos de glucosa; en caso de no existir hiperglucemia franca se recomendaba para la detección de las anormalidades glucémicas, la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG). De esta forma se consideraba como intolerancia hidrocarbonada (IHC) glucemias a las 2 h entre 140-199 mg/dL (7,8-11,1 mmol/L) y DM valores superiores a 200 mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) [16,17]

Por ello, la prueba de detección de estas anormalidades glucémicas fue fruto de numerosos estudios. Estos estudios coincidían en que la SOG era el *gold standard* para la detección de anormalidades glucémicas en el paciente con SCA, por lo que se comenzó a recomendar el uso de esta determinación en este tipo de pacientes [18,19,20,21]. Sin embargo, la utilización generalizada de la SOG como prueba de detección de las anormalidades glucémicas presentaba un elevado coste socio-sanitario y personal, por lo que los esfuerzos se centraron en detectar a pacientes con un mayor riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa, obviando de esta forma la realización de la SOG en aquellos con bajo riesgo.

*Tabla 1-1: Criterios diagnósticos de DM*

Glucosa en ayuno $\geq 126$ mg/dL (sin ingesta calórica en las últimas 8 horas)
○
Glucosa plasmática a las 2 horas $\geq 200$ mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gr de glucosa disuelta en agua
○
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ . Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1c del DCCT.
○
Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar $\geq 200$ mg/dL

A parte de la dificultad de detección de factores de riesgo para seleccionar a una población de riesgo de pacientes con SCA a los que realizar una SOG, se presentaba el problema de cuál era el momento idóneo para la realización de la misma. Los estudios realizados presentaban resultados algo dispares. Algunos abogaban por la realización de la SOG en el momento del ingreso del SCA afirmando que los cambios del metabolismo hidrocarbonado a los 3 meses o 6 meses existían, pero no eran estadísticamente significativos [18]. Este estudio investigó la rentabilidad de la SOG realizada en tres momentos diferentes (al ingreso, 3 meses y 1 año tras el alta hospitalaria). Se concluyó que no existían diferencias significativas en cuanto a las prevalencias de anormalidades glucémicas al ingreso y al año. Se afirma que, de los pacientes inicialmente clasificados como DM, un 93% tenía al año una anormalidad glucémica. Sin embargo, otros postulan que el momento del ingreso por el episodio de SCA supone un momento de estrés y aumento de hormonas coninsulares y que por ello la prueba se debe realizar al menos 3 meses

después, objetivando en este caso importantes diferencias en las anomalías glucémicas detectadas en estos dos periodos [22].

Desde 2012, se incorporó por parte de la ADA como criterio diagnóstico de diabetes unos valores de HbA1c  $\geq 6.5\%$  como criterio de diabetes, ello ha facilitado enormemente el diagnóstico de la misma en el paciente hospitalizado por SCA (Tabla 1-1). Los valores de HbA1c no se influyen por los momentos de estrés y no requieren extracción en ayunas [2].

### **1.5. TRATAMIENTO Y CONTROL GLUCÉMICO DEL PACIENTE CON DIABETES HOSPITALIZADO CON SCA**

Una vez diagnosticado el paciente de DM durante el ingreso, el control metabólico intrahospitalario es fundamental. Estudios observacionales recientes han demostrado que la hiperglucemia en el paciente hospitalizado presenta una asociación directa con las comorbilidades durante el ingreso (infecciones, complicaciones) y la estancia hospitalaria. En concreto, la hiperglucemia en el paciente con SCA se asocia con desenlaces tanto a corto como a largo plazo menos favorables.

En cuanto al tratamiento de elección para el control glucémico durante el ingreso, la ADA desaconseja el uso de terapias no insulínicas durante la hospitalización y recomienda el uso de insulina. Así pues, las guías recientes recomiendan el uso de insulina subcutánea en el paciente hospitalizado como la terapia de elección para el control glucémico en este tipo de pacientes generalmente en forma de una pauta basal-bolus [2,23,24,25]. Los estudios realizados demuestran una mejoría del control glucémico, así como de las complicaciones respiratorias, infecciones, fallo renal, y otras con este tipo de pautas. En los últimos años, se han estudiado múltiples estrategias en cuanto al control glucometabólico del paciente con DM hospitalizado con SCA. Muchas de estas pautas son, sin embargo, muy laboriosas y requieren la

administración de múltiples dosis de insulina además de un aumento en el riesgo de hipoglucemias [26].

A su vez, las hipoglucemias durante la hospitalización en un paciente con SCA predicen un aumento en la mortalidad probablemente debido a un aumento de la isquemia miocárdica, estimulación adrenérgica, y aumento de la apoptosis. Como consecuencia de ello, afirmaciones realizadas por las sociedades internacionales fueron revisadas. En 2006 el *American College of Endocrinology* (ACE) y la ADA ya incluyeron recomendaciones para el manejo del paciente con diabetes en unidades de críticos. El documento subrayaba las ventajas del control intensivo de insulina disminuyendo morbilidad, mortalidad y costes, aunque reconocía que la hipoglucemia seguía siendo el problema de mayor envergadura con estos tratamientos. En estas guías se recomendaron controles glucémicos frecuentes y consumo frecuente de hidratos de carbono para evitar la frecuencia de hipoglucemias. Posteriormente fueron surgiendo nuevas guías tales como las guías de la *European Society of Cardiology* en 2008 que sugieren que los valores de glucemia en pacientes con SCA debe situarse entre 90 y 140 mg/dL debiendo evitarse valores inferiores a 90 mg/dL. La *American Heart Association* (AHA) en 2008 incluyó en sus guías que el tratamiento insulínico debería considerarse en aquellos pacientes con hiperglucemia significativa (glucemia > 180 mg/dL) [27,28].

Parece ser, por lo tanto, que las recomendaciones en el paciente con SCA van encaminadas a intentar mantener unos niveles de glucemia lo más normales posibles mediante el uso de pautas de insulina basal-bolus. Sin embargo, sigue estando muy debatido, cuánto de intensivo debe ser el control glucémico en estos pacientes para evitar los efectos de hipoglucemias graves.

Por otra parte, no sólo la hiperglucemia o la hipoglucemia puede afectar a estos pacientes, sino que también estudios recientes apuntan hacia la importancia de la variabilidad glucémica (VG). La VG incluye tanto las excursiones glucémicas hacia arriba como hacia abajo. La VG se define generalmente por la medición de las fluctuaciones glucémicas en un intervalo de tiempo. Esta descripción engloba dos categorías: la VG a corto plazo representada por las fluctuaciones intradía e interdía en un corto periodo de tiempo, y la VG a largo plazo basada en una serie de determinaciones en un periodo más prolongado de tiempo y que involucra generalmente a la HbA1c y en ocasiones a determinaciones glucémicas tanto en ayunas como postprandiales. La VG a corto plazo se calcula mediante el uso de un monitor continuo de glucosa (CGMS) que puede medir de forma continua los niveles de glucosa intersticial y de esa forma permite una valoración precisa de la VG. Con el uso del CGMS se pueden calcular diferentes parámetros tales como la glucemia media, la desviación estándar (DE), la media de amplitud de excursiones glucémicas (MAGE), el coeficiente de variación (CoV) o la media de diferencias diarias (MODD). El CoV se ha descrito como el mejor parámetro de VG. Es un parámetro relacionado directamente con la glucemia media y explica mejor las fluctuaciones glucémicas [29,30,31] (Tabla 1-2).

*Tabla 1-2. Parámetros utilizados en la práctica clínica para la evaluación de la VG.*

	<b>Cálculo</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Ventajas y limitaciones</b>
Desviación estándar de la glucemia media (DE)	De la media de la DE (varianza)	VG a corto plazo de la glucemia intradiaria	Parámetro utilizado tradicionalmente y que viene determinado por los dispositivos de CGMS.

	<b>Cálculo</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Ventajas y limitaciones</b>
Coeficiente de variación (CoV)	Calculado como un %: $(DE/mediana) \times 100$	VG a corto plazo de la glucemia intradiaria	Se ajusta sobre la media de glucemia y de cálculo sencillo a partir de la DE y media.
MAGE	Diferencias medias de los picos a los nadirs	VG a corto plazo de la glucemia intradiaria	Refleja excursiones glucémicas mayores, no determinado directamente por los dispositivos pero de cálculo sencillo.
MODD	Diferencias medias absolutas en 24h de 2 valores medidos en el mismo intervalo de tiempo.	VG a corto plazo de la glucemia inter-diaria	No determinado directamente por los dispositivos. Requiere cálculo adicional. Fácil interpretación de los resultados.
CONGA	Integra la duración y el grado de las excursiones glucémicas	VG a corto plazo de la glucemia intradiaria.	Cálculo complejo
LBGI y HBGI	Transformación logarítmica de la distribución de los valores glucémicos	Índice predictor de riesgo de hipoglucemia (LBGI) y de hiperglucemia (HBGI)	Cálculo complejo, mejor como predictor de riesgo de hipo e hiperglucemia que como parámetro de VG.
Cambios visita-a-visita	Medidas de VG (media, DE, CoV) y HbA1c entre visitas secuenciales.	VG a largo plazo	Medidas que son muy heterogéneas en su diseño

Algunos estudios han demostrado que las fluctuaciones de la glucemia parecen tener un efecto más deletéreo que la hiperglucemia mantenida en el desarrollo de complicaciones diabéticas ya que estas fluctuaciones parecen activar el estrés oxidativo. Estudios recientes indican que la VG probablemente juegue un importante papel en la patogénesis de la aterosclerosis y puede ser un factor independiente de riesgo para complicaciones cardiovasculares en los pacientes DM.

En el medio hospitalario, un estudio realizado ya sugirió que la VG es un factor de riesgo para hospitalizaciones más prolongadas y aumento de la mortalidad tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos a corto y a largo plazo. En el contexto del paciente con SCA, la VG se asocia con un aumento del riesgo de un evento cardiovascular mayor en los 30 días posteriores a un SCA, cirugía valvular aislada y hemorragia intracerebral [31,32,33,34].

Así pues, las estrategias del manejo glucémico en pacientes con diabetes y SCA debería ir dirigida al control de los tres componentes principales de la disglucemia: hiperglucemia mantenida, hipoglucemia y VG tanto a corto como a largo plazo.

Aunque las recomendaciones de tratamiento de la diabetes en el paciente hospitalizado con SCA son las del uso de insulina algunos estudios han considerado el uso de terapias no insulínicas. Entre los factores limitantes para el uso de ADOs en el medio hospitalario está el retraso en su mecanismo de acción lo que puede dificultar el adecuado control glucémico en este tipo de pacientes. También existe preocupación por el efecto adverso cardiovascular de las sulfonilureas en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular; o de la seguridad de la metformina en los pacientes con disfunción renal o hepática, fallo cardíaco, tras la realización de pruebas con contraste yodado o intervenciones quirúrgicas. Por su parte, las



tiazolindinedionas presentan limitación por su retraso en la actuación y su tendencia a aumentar el volumen intravascular y precipitar insuficiencia cardiaca congestiva o edemas periféricos [35].

En 2005-2006 se introdujeron las terapias con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) y los agonistas del receptor de GLP 1 (arGLP-1) que han sido incorporados rápidamente en las guías de práctica habituales de la diabetes mellitus tipo 2 situándose en las más recientes entre los fármacos de segundo escalón terapéutico en el tratamiento de la diabetes tipo 2 [2]. Estos nuevos agentes mejoran el control metabólico mediante un efecto de estimulación de la insulina endógena prandial e inhibiendo la secreción de glucagón, con lo que disminuyen las excursiones postprandiales. La eficacia del fármaco ha demostrado ser mayor en aquellos pacientes con un mayor índice de masa corporal. El bajo riesgo de hipoglucemia y la buena tolerabilidad de este grupo farmacológico hace que su uso en el medio hospitalario resulte atractivo [36-40].

Hasta la actualidad el uso de estos últimos agentes en el medio hospitalario ha sido escaso, aunque ya existen algunas publicaciones respecto a los mismos.

Respecto a los IDPP4 existen tres ensayos clínicos abiertos y aleatorizados en el medio hospitalario. El uso de sitagliptina en el medio hospitalario fue utilizado por primera vez por Umpierrez y cols. Pacientes con DM tipo 2 ingresados en unidades quirúrgicas con una glucemia basal entre 140-200 mg/dL y con unas necesidades insulínicas inferiores a 0,4 UI/kg/día de insulina basal en su domicilio fueron incluidos en el ensayo. El uso de otros agentes no insulínicos en domicilio estaba permitido, sin embargo, éstos eran suspendidos en el momento del ingreso. Los pacientes reclutados se aleatorizaron a recibir sitagliptina (n=27), sitagliptina e insulina glargina (n=29)

o insulina glargina con insulina lispro (n=26). Todos los grupos podían recibir dosis adicionales de insulina lispro para corrección de la glucemia si era preciso. En el análisis de resultados, no se objetivaron diferencias en el objetivo principal que eran las glucemias medias durante el ingreso. En relación con los objetivos secundarios, tampoco se objetivaron diferencias entre los 3 grupos en cuanto a media de glucemia  $\pm$  DE, porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos marcados de glucemia entre 70-140 mg/dL o porcentaje de pacientes que sufrieron hipoglucemias. Este estudio demostró la eficacia y seguridad de sitagliptina en un reducido grupo de pacientes ingresados por patología quirúrgica [35].

Posteriormente, se realizó un estudio con un mayor número de pacientes (n=277) en el que se incluyeron pacientes de especialidades médicas y quirúrgicas. Los criterios de inclusión fueron similares al estudio anterior salvo que se permitía unos requerimientos de insulina en domicilio algo mayores (0,6 UI/kg/día). En este caso no existía grupo con sitagliptina en monoterapia; o bien se aleatorizaba a un grupo con sitagliptina e insulina glargina (n=138) o insulina basal con bolus (n=139). Respecto al objetivo primario de glucemia basal diaria  $\pm$  DE no hubo diferencias estadísticamente significativas. Resultados similares se obtuvieron en los objetivos secundarios tales como tiempo en objetivo glucémico (70-140 mg/dL) y frecuencia de hipoglucemia. En este estudio los investigadores concluyeron que sitagliptina podría ser una alternativa a la insulina prandial para el control glucémico en el medio hospitalario [41].

Saxagliptina también se ha evaluado en el medio hospitalario en un pequeño ensayo realizado en pacientes de unidades de no críticos. Los pacientes eran incluidos en el ensayo cuando al ingreso presentaban una HbA1c < 7% con el uso de un agente no insulínico en domicilio o < 7,5% con el uso de dos medicaciones no insulínicas. En este caso a diferencia de los dos estudios

previos, los pacientes no podían encontrarse en tratamiento con insulina en domicilio. Los pacientes eran asignados de forma aleatoria a recibir saxagliptina en monoterapia (n=33) o terapia insulínica con glargina y aspart (n=33). En cuanto al objetivo primario de glucemia media  $\pm$  DE no se observaron diferencias entre ambos grupos. No se encontraron tampoco diferencias en cuanto a incidencia de hipoglucemias [42].

En cuanto a los agonistas de receptor de GLP-1 se han realizado tres estudios que evaluaron el uso de exenatida en el medio hospitalario. Uno de ellos, el realizado por Longborg y cols se centró en el impacto del uso de exenatida en el tamaño del infarto de pacientes con IAM y elevación del ST. No se presentaron datos en cuanto al control glucémico, aunque sí se reportaron los beneficios que aportaba sobre el tamaño del área infartada de aquellos que recibían la infusión de exenatida en comparación con el placebo [43].

Los otros dos estudios realizados en pacientes hospitalizados sí que evaluaron el control glucémico. El primero de ellos se realizó mediante el uso de exenatida subcutánea en pacientes ingresados en unidades de quemados pediátricos, aunque no eran pacientes diabéticos. Se aleatorizó a los pacientes a exenatida (n = 6) y tratamiento insulínico intensivo (n = 18). En esta población no se encontraron diferencias en las glucemias medias, en las hipoglucemias ni en las excursiones glucémicas medidas por MAGE. Las limitaciones fundamentales de este estudio es el hecho de que sea en población pediátrica y no diabética por los que los resultados no son extrapolables [44].

El último de los estudios fue un no-aleatorizado en el que los investigadores compararon los resultados de infusión endovenosa de exenatida con datos retrospectivos de pacientes en tratamiento con insulina según 2 protocolos diferentes. Se trataba de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados

Intensivos. Así pues, se compararon tres grupos: grupo según protocolo de tratamiento de insulina endovenosa intensivo (n=84), tratamiento de insulina endovenosa convencional (n= 71) y tratamiento con exenatida endovenosa (n=40). En cuanto al objetivo primario que era la media de glucemia los resultados fueron significativamente diferentes en los tres grupos, sin embargo, estos resultados eran esperables debido a que en los dos grupos de insulina el objetivo glucémico era diferente. Sin embargo, cuando se evaluaron las excursiones glucémicas en cuanto a la DE o MAGE, el grupo de exenatida presentó menor variabilidad glucémica en comparación a los grupos con insulina. Hubo además menor incidencia de hipoglucemias en el grupo de exenatida en comparación con el de tratamiento insulínico intensivo, no así en comparación con el de tratamiento convencional. El hecho de que este estudio se realizara en unidades de críticos limita su extrapolación a otros servicios de hospitalizados, pero se reafirma la seguridad y eficacia de estos fármacos en el medio hospitalario [45].

El uso hospitalario pues, de los agonistas del receptor de GLP1 es, a día de hoy, un medio poco explorado [46].

## **1.6. EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 A NIVEL AMBULATORIO**

En el medio ambulatorio, la experiencia de los agonistas del receptor de GLP-1 es mucho más amplia y los beneficios reportados no sólo en el control glucémico son múltiples.

En el programa de ensayos clínicos *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD), la liraglutida, en diferentes combinaciones indujo un cambio de HbA1c entre 0,2 y 1,3% con una baja tasa de hipoglucemias (0,03 y 1,9 episodios por paciente y año). Las incretinas no sólo van a tener acciones directas sobre la célula beta y alfa del islote de Langerhans en beneficio del

control glucémico, sino que sus acciones a nivel central, estómago, hígado y músculo también contribuyen al mejor control glucémico. Pero, además, cada vez son más los datos que implican a las incretinas en la prevención del daño endotelial y cardiovascular. [38,39,47]

Estudios in vitro ponen de manifiesto como GLP-1 inhibe el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la síntesis de productos de glicación avanzada (AGE), la adhesión de moléculas a nivel endotelial. Además, aumenta la actividad de óxido nítrico, disminuye la producción de sustancias reactivas al oxígeno (ROS), proteína C reactiva (PCR), inhibidor del activador del plasminógeno, disminuye la proliferación de células musculares lisas y la movilización de macrófagos. Acciones todas ellas con una relación teórica sobre el daño endotelial y el desarrollo de complicaciones macrovasculares en el paciente con diabetes [48-51].

Los efectos sobre el peso son ampliamente conocidos de forma que los agonistas del receptor de GLP 1 se están valorando como fármacos antiobesidad. El tratamiento con liraglutida en combinación con dieta y ejercicio puede inducir una pérdida media mantenida de 7,6 kg de peso en 2 años ( $p < 0,05$ ) [38,47].

Por otra parte, GLP-1 ha demostrado efectos pleiotrópicos beneficiosos no sólo por su efecto sobre el peso corporal sino también por las acciones sobre lípidos, tensión arterial y estrés oxidativo. El tratamiento con liraglutida ha demostrado inducir de forma consistente un descenso de la TAS (tensión arterial sistólica) que varía entre 2,1 y 6,7 mmHg a lo largo de los estudios LEAD 1-5. Un reciente metaanálisis ha evaluado los efectos sobre la presión arterial de los agonistas del receptor de GLP1. En los pacientes tratados con liraglutida 1,2 mg se observó una reducción de la TAS comparada con placebo (-5,6 mmHg,  $p < 0,0001$ ) y glimepirida (-2,38 mmHg,  $p < 0,001$ ). En el

grupo tratado con liraglutida 1,8 mg también existió un descenso significativo de la TAS comparado con el grupo placebo (-4,49 mmHg,  $p < 0,001$ ) y glimepirida (-2,62 mmHg,  $p < 0,001$ ). Este efecto sobre la presión arterial es equiparable al conseguido por algunos fármacos hipotensores. Así, se ha demostrado, aunque en estudios de mayor duración, que en pacientes con DM2 una reducción de la TAS de 5,6 mmHg se asocia a una reducción del riesgo de episodios micro y macrovasculares del 9% y a un 18% de la reducción del riesgo de muerte por causas cardiovasculares [47,49].

En cuanto al efecto sobre el perfil lipídico, durante el tratamiento con liraglutida se observó un descenso de las concentraciones de triglicéridos (28-36 mg/dL) y en algunos, pero no todos los estudios, una disminución del colesterol LDL que varió entre 9 y 11 mg/dL [47,52].

Respecto a la VG en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1, disponemos de dos estudios aleatorizados el FLAT SUGAR y el AWARD 4 que estudiaron su efecto sobre tanto la VG como la hiperglucemia en comparación con una insulina basal.

El FLAT SUGAR fue un ensayo de 26 semanas de seguimiento en el que se comparó a dos grupos, uno se encontraba en régimen basal-bolus y el otro con una insulina basal y exenatida de corta duración inyectada diariamente cada 12 horas. Los pacientes en tratamiento con exenatida, presentaron una menor VG a corto plazo, aunque no hubo diferencias significativas en la HbA1c al finalizar el estudio [53]. En un subestudio del AWARD 4 que se hizo sobre un periodo inicial de 26 semanas y posteriormente se extendió a 52 semanas, la VG interdía estaba significativamente disminuida en el grupo recibiendo dulaglutida e insulina prandial lispro en comparación con régimen basal-bolus [54].

En el estudio de extensión (52 semanas) del ensayo DUAL, los autores estudiaron las fluctuaciones de glucemia en los pacientes en tratamiento con insulina degludec y liraglutida (IDegLira) con cualquiera de los componentes por separado. Un número significativamente menor de fluctuaciones se observaron con IDegLira comparado con insulina degludec de manera aislada. Además, el brazo en tratamiento con liraglutida aislado se comportó (en relación a la VG) como la cohorte con insulina degludec [55].

### **1.7. ESTUDIOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR: AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP 1**

La elección del tratamiento en un paciente con DM2 es compleja debido no sólo al amplio arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad sino también a la multitud de circunstancias que son necesarias valorar en su elección (eficacia, pérdida ponderal, estado de su riesgo o ECV, efectos secundarios, costes, hipoglucemias, etc.). Además, la ECV y la seguridad de los tratamientos de la DM2 han alcanzado un protagonismo especial en los últimos años. El 21 de mayo de 2007 el cardiólogo Steve Nissen publicó un metaanálisis indicando que el tratamiento con rosiglitazona frente al grupo control mostraba un riesgo superior de padecer infarto de miocardio estadísticamente significativo y un aumento de la mortalidad cardiovascular cerca de la significación estadística. Desde la retirada de rosiglitazona en 2010 por este potencial efecto cardiovascular deletéreo, se exige la realización de estudios que demuestren seguridad cardiovascular en todos los nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2 [56].

Estos estudios se realizan con el fin de demostrar una no-inferioridad en cuanto a la aparición de episodios MACE (“*Major Adverse Cardiovascular Events*” o episodios cardiovasculares adversos graves) de los fármacos antidiabéticos. Se han realizado multitud de estudios destinados a demostrar

esta no inferioridad: TECOS, SAVOR TIMI 53, EXAMINE, ELIXA, EMPA REG, LEADER, SUSTAIN-6, CANVAS, EXSCEL... [57].

De entre los que se han realizado en agonistas del receptor de GLP-1 destacamos: ELIXA, LEADER, SUSTAIN 6, EXSCEL, HARMONY, REWIND y PIONEER 6 (Tabla 1-3).

*Tabla 1-3: Estudios de seguridad cardiovascular con arGLP-1*

NOMBRE DEL ESTUDIO	arGLP-1
<b>ELIXA</b>	Lixisenatida
<b>LEADER</b>	Liraglutida
<b>SUSTAIN-6</b>	Semaglutida
<b>EXSCEL</b>	Exenatida LAR
<b>HARMONY</b>	Albiglutida
<b>REWIND</b>	Dulaglutida
<b>PIONEER 6</b>	Semaglutida oral

### 1.7.1. ELIXA

El estudio ELIXA (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) fue el primer estudio de seguridad cardiovascular realizado en agonistas del receptor de GLP-1, publicándose en diciembre de 2015. Se incluyeron 6.068 pacientes a los que se aleatorizaron a tratamiento con lixisenatida 10 µg diarios (que podían aumentarse a 20 µg a elección del médico) o placebo. El objetivo del estudio era demostrar la no inferioridad de lixisenatida en comparación con placebo, ambos con el tratamiento convencional que precisaban, en el desarrollo de episodios MACE. El seguimiento medio fue de 25 meses en cada grupo. Los pacientes incluidos en este ensayo eran todos pacientes con DM2 que habían sufrido recientemente un síndrome coronario agudo.



El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta aparición de cualquiera de los siguientes eventos: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable. Otros criterios de valoración secundarios fueron: criterio de valoración principal compuesto u hospitalización por insuficiencia cardíaca y un compuesto de criterio de valoración principal, hospitalización por insuficiencia cardíaca o procedimientos de revascularización coronaria.

En cuanto a los resultados de criterios de valoración principal, lixisenatida se mostró no inferior a placebo (HR=1.02 [IC95% 0.89-1.17];  $p < 0,001$ ), pero no superior ( $p = 0,81$ ). Analizando los distintos componentes por separado, el número de muertes de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y hospitalización por angina inestable fue también similar en ambos grupos. Lo mismo ocurrió con la hospitalización por insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria, o muertes por cualquier causa. De esta forma, lixisenatida mostró un perfil neutral en cuanto a su perfil cardiovascular [58].

### 1.7.2. LEADER

El estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) publicado en julio de 2016 se realizó para estudiar el efecto cardiovascular de liraglutida cuando es añadido al tratamiento convencional del DM 2. Se incluyeron 9.340 pacientes a los que se aleatorizó a tratamiento con liraglutida (hasta dosis máxima de 1,8 mg/día) o placebo. El seguimiento medio fue de 3,8 años. Es importante a la hora de interpretar los resultados tener en cuenta que los pacientes incluidos en el ensayo era pacientes de muy alto riesgo cardiovascular: >50 años con ECV establecida (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal crónica estadio III o mayor o insuficiencia cardíaca NYHA II o III); o >60 años con al menos un FRCV

(microalbuminuria o proteinuria, hipertensión con hipertrofia ventricular, disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica o índice tobillo-brazo <0,9). Con estos criterios, del total de pacientes incluidos aproximadamente el 80% presentaba antecedente de ECV y, por tanto, estaban en prevención secundaria.

El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta aparición del primer MACE compuesto por: muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Como principales criterios de valoración secundarios se incluyó el tiempo hasta aparición del primer evento: criterio de valoración cardiovascular compuesto ampliado (muerte por causa CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria, angina inestable que requiera hospitalización, u hospitalización por insuficiencia cardíaca); muerte por cualquier causa y cada uno de los componentes individuales del criterio de valoración cardiovascular compuesto ampliado.

En cuanto a los resultados del criterio de valoración principal el grupo de liraglutida presentó un menor riesgo de MACE en comparación con placebo de forma estadísticamente significativa (HR=0,87; IC95% 0,78-0,97),  $p < 0,001$ ). En cuanto a muertes de causa cardiovascular también el riesgo fue menor en el grupo de liraglutida (HR=0,78; IC95% 0,66-0,93,  $p=0,007$ ). El riesgo de muerte por cualquier causa también fue menor en el grupo de liraglutida (HR=0,85; IC95% 0,74-0,97,  $p=0,02$ ). El riesgo de infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal también fue menor en el grupo de liraglutida, pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Se observaron también diferencias significativas en cuanto a otros FRCV entre el grupo tratado con liraglutida y el grupo placebo. La pérdida ponderal fue de -2,3kg mayor en el grupo con liraglutida junto con un mayor descenso

de TAS (-1,2 mmHg) y TAD (-0,6 mmHg). El grupo de liraglutida mostró un incremento medio en la frecuencia cardiaca de 3 lpm.

El análisis del criterio de valoración secundario compuesto de complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía) mostró que el grupo con liraglutida presentaba menos riesgo (HR=0,84; IC95% 0,73-0,97; p=0,02). En cuanto a la nefropatía de forma aislada también existía menos riesgo en el grupo con liraglutida (HR=0,78; IC95% 0,67-0,92; p=0,003), aunque el riesgo de retinopatía (HR=1,15; IC95% 0,87–1,52; p=0,33) se elevó ligeramente en el grupo de liraglutida, pero de forma no significativa (en probable relación con un mejor control glucémico precoz).

En este ensayo los pacientes en tratamiento con liraglutida presentaron un menor riesgo de desarrollar el criterio de valoración principal y presentaron menor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, muerte por cualquier causa y de complicaciones microvasculares, demostrando superioridad respecto a su seguridad cardiovascular. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un episodio en 3 años fue de 66 para el criterio de valoración principal y de 98 para la muerte por cualquier causa [59].

### 1.7.3. SUSTAIN 6

El estudio SUSTAIN-6 (*Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) fue realizado para determinar la seguridad cardiovascular de semaglutida en comparación con placebo, ambos en presencia de tratamiento convencional, publicándose en septiembre de 2016. Semaglutida es un nuevo arGLP-1 recientemente aprobado para el tratamiento de la DM2, de vida media extendida (6-7 días), lo que permite una administración subcutánea semanal.

SUSTAIN-6 fue un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 3.297 pacientes a los que se aleatorizó 1:1:1:1 a tratamiento con semaglutida 0,5 mg, semaglutida 1 mg, o placebo (dos dosis iguales a las del tratamiento con semaglutida). El seguimiento medio fue de 2,1 años.

Al igual que en el ensayo LEADER, los pacientes incluidos en SUSTAIN-6 eran pacientes de muy alto riesgo cardiovascular: > 50 años con ECV establecida (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal crónica estadio III o mayor o insuficiencia cardíaca NYHA II o III); o > 60 años con al menos un FRCV.

El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta aparición del primer MACE compuesto por: muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Como principales criterios de valoración secundarios se incluyó el tiempo hasta aparición del primer evento: criterio de valoración cardiovascular compuesto ampliado (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria, angina inestable que requiera hospitalización, u hospitalización por insuficiencia cardíaca); muerte por cualquier causa y cada uno de los componentes individuales del criterio de valoración cardiovascular compuesto ampliado. También se valoró la complicación de la retinopatía y seguimiento de la nefropatía.

En cuanto a los resultados del criterio de valoración principal el grupo de semaglutida, el primer episodio cardiovascular se presentó en 108 ocasiones (1.648 pacientes; 6,6% de ellos con al menos un episodio) en comparación con los 146 episodios del grupo placebo (1.649 pacientes; 8%), lo que implica un HR=0,74 (IC95% 0,58-0,95),  $p < 0,001$  para no inferioridad,  $p = 0,02$  para superioridad. El primero episodio de infarto de miocardio no mortal ocurrió en

47 ocasiones en el grupo de semaglutida y en 64 del grupo placebo: HR=0,74 (IC95% 0,51-1,08; p=0,12), diferencia que resultó no significativa. En cuanto al ictus no mortal el grupo de semaglutida presentó 27 episodios en comparación con los 44 del grupo placebo: HR=0,61 (IC95% 0,38-0,99; p=0,04). El riesgo de muerte de origen cardiovascular fue similar en ambos grupos (p=0,92). No hubo tampoco diferencias en cuanto a muertes por cualquier otra causa (p=0,79).

Se observaron también diferencias significativas en cuanto a otros FRCV entre el grupo con semaglutida y el grupo placebo. El grupo de semaglutida presentó una reducción de HbA1c de -1,1% en aquellos que recibieron la dosis de 0,5 mg y de -1,4% en los tratados con dosis de 1 mg, diferencias ambas significativas con el grupo placebo p<0,001. Durante el ensayo el uso de medicación antidiabética en el grupo placebo fue mucho mayor que en el de semaglutida, teniendo que introducir la insulina hasta en el doble de ocasiones. La pérdida ponderal fue de -3,6kg mayor en el grupo con semaglutida 0,5 y de -4,9kg en el grupo de semaglutida 1 mg. En el grupo placebo se observaron pérdidas ponderales de -0,7 y -0,5 kg, respectivamente. En comparación con el grupo placebo la pérdida ponderal en el grupo de semaglutida fue de 2,9 kg en los que recibieron dosis de 0,5 mg y de 4,3 mg en los que recibieron 1 mg (p<0,001). También el grupo de semaglutida presentó un descenso de la TAS de -1,3 mmHg (0,5 mg) y de -2,6 mmHg (1 mg) en comparación con placebo (p<0,001). Al igual que ocurre con liraglutida, el grupo de semaglutida mostró un incremento en la FC con respecto a placebo de 2 lpm (grupo de 0,5 mg) y de 2,5 lpm (1 mg) (p<0,001).

En cuanto a la retinopatía diabética hubo 50 complicaciones en la rama de semaglutida y 29 en la rama placebo (HR=1,76; IC95% 1,11-2,78; p=0,02). Estas diferencias se objetivaron de manera temprana en el ensayo. En cuanto a los tratamientos de la retinopatía, se requirió la fotocoagulación en 38

ocasiones en el grupo de semaglutida versus 20 en placebo y agentes intravítreos en 16 ocasiones con semaglutida versus 13 con placebo. En cuanto a las complicaciones como la hemorragia vítrea fue de 16 episodios (semaglutida) versus 7 (placebo) y aquellos que tuvieron ceguera relacionada con la diabetes fue de 5 (semaglutida) vs 1 (placebo). De los 79 pacientes con complicaciones de retinopatía, 66 (83.5%) tenían retinopatía de base (42 de 50 en el grupo de semaglutida [84%], y 24 de 29 en placebo [82.8%]) [60,61]. El empeoramiento de la retinopatía estuvo relacionado con la presencia de retinopatía al inicio del estudio, peor control metabólico basal y con las mayores reducciones de HbA1c en las primeras 16 semanas del ensayo.

En cuanto a la aparición de nueva nefropatía o empeoramiento de la existente, presentó 62 episodios en la rama de semaglutida y 100 en el grupo placebo (HR=0,64; IC95% 0,46-0,88, p=0,005).

En este ensayo los pacientes en tratamiento con semaglutida presentaron un riesgo 26% menor de desarrollar el criterio de valoración principal. Este menor riesgo se atribuye sobre todo al menor riesgo de desarrollar ictus no mortal de manera significativa (39%) y a una reducción no significativa de desarrollar infarto de miocardio no mortal (26%), ya que no se observaron diferencias en cuanto a la muerte de origen cardiovascular. El NNT para evitar este evento primario sería de 45 durante 24 meses. Así pues, semaglutida demuestra superioridad respecto a su seguridad cardiovascular [62].

#### 1.7.4. EXSCEL

El estudio EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), publicado en septiembre de 2017, ha mostrado la seguridad cardiovascular de exenatida en formulación de liberación prolongada frente a placebo, ambos con tratamiento convencional. Este estudio ha incluido el mayor número de pacientes con DM2 entre los estudios de seguridad cardiovascular

realizados con arGLP-1 (más de 14.500 pacientes, en 687 centros de 35 países) con una amplia variedad de situaciones cardiovasculares. Exenatida semanal no aumentó la incidencia del primer episodio de MACE (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) comparado con placebo (HR=0,91; IC95% 0,83-1,00;  $p < 0,001$  para no inferioridad). Se observaron menos episodios con exenatida (839; 11,4%) que con placebo (905; 12,2%), pero no alcanzó la significancia estadística para demostrar superioridad ( $p = 0,061$ ). Además, en un análisis secundario previamente especificado los pacientes tratados con exenatida semanal tuvieron una incidencia 14% menor de muerte global frente a placebo (HR=0,86; IC95% 0,77-0,97). Por tanto, la incidencia de episodios MACE no difiere entre exenatida semanal y placebo [63].

#### 1.7.5. HARMONY

El estudio HARMONY es el estudio de seguridad cardiovascular de albiglutida. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 9.463 pacientes a los que se aleatorizó 1:1 a recibir tratamiento con albiglutida semanal ( $n = 4.731$ ), o placebo ( $n = 4.732$ ). El seguimiento medio fue de 1,5 años.

Los pacientes incluidos fueron pacientes  $> 40$  años con DM tipo2 y HbA1c  $> 7\%$  con enfermedad coronaria establecida, enfermedad cerebrovascular establecido y/o enfermedad arterial periférica establecida.

El criterio de valoración principal fue el tiempo de aparición hasta el primer MACE compuesto por: infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte de origen cardiovascular. Como criterios de valoración secundaria fue el compuesto de 4 componentes: el criterio de valoración principal añadido a revascularización urgente por angina inestable, cualquiera de los componentes individuales del criterio de valoración principal, y el compuesto

de muerte de origen cardiovascular o ingreso hospitalario por descompensación de insuficiencia cardíaca.

En cuanto a los resultados del criterio de valoración principal compuesto el grupo de abiglutida, el primer episodio cardiovascular se presentó en 338 pacientes (7% de los participantes) en comparación con los 428 episodios del grupo placebo (9% de los participantes), lo que implica un HR=0,78 (IC 95% 0,68-0,90),  $p < 0,0001$  para no inferioridad y superioridad frente a placebo  $p = 0,0006$ . Los HR para los tres componentes del criterio de valoración principal por separado fueron: HR 0.93 (IC95% 0.73-1.19) para muerte cardiovascular, HR 0.75 (IC 95% 0.61-0.90) para infarto de miocardio no fatal y HR 0.86 (0.66-1.14) para ictus no fatal. Los efectos de abiglutida sobre los criterios de valoración secundaria fueron consistentes con los observados en el criterio de valoración principal [64].

#### 1.7.6. REWIND

El estudio REWIND (*Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*) es el estudio de seguridad cardiovascular de dulaglutida. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Se incluyeron 9.901 pacientes a los que se aleatorizó 1:1 a tratamiento con dulaglutida semanal 1,5 mg ( $n=4949$ ), o placebo ( $n=4952$ ). El seguimiento medio fue de 5,4 años.

El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta aparición del primer MACE compuesto por: infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte de origen cardiovascular o por cualquier otra causa. Como principales criterios de valoración secundarios se incluyó un compuesto de eventos microvasculares: retinopatía diabética (definida por fotocoagulación, vitrectomía o tratamiento con factores de crecimiento antiendotelial) o enfermedad renal (definida como desarrollo de un cociente



albumina/creatinina > 33,9 mg/mmol, un descenso  $\geq$  30% en filtrado glomerular o tratamiento de reemplazo renal); ingreso hospitalario por aguda inestable; cada uno de los componentes individuales del criterio de valoración cardiovascular compuesto; muerte; e insuficiencia cardiaca que requiere ingreso hospitalario o tratamiento de carácter urgente.

En cuanto a los resultados del criterio de valoración principal compuesto el grupo de dulaglutida, el primer episodio cardiovascular se presentó en 594 pacientes (12% de los participantes) en comparación con los 663 episodios del grupo placebo (13,4% de los participantes), lo que implica un HR=0,88 (IC 95% 0,79-0,99),  $p=0,026$ . Efectos consistentes se observaron para los tres componentes del criterio de valoración principal por separado: HR 0,91 (IC95% 0,78-1,06;  $p=0,21$ ) para muerte cardiovascular, HR 0,96 (IC 95% 0,79-1,16;  $p=0,65$ ) para infarto de miocardio no fatal y HR 0,76 (0,61-0,95;  $p=0,017$ ) para ictus no fatal.

La incidencia del compuesto microvascular fue menor en el grupo de dulaglutida que en el de placebo (3,8 por cada 100 versus 4,3 por cada 100 pacientes y año; HR 0,87 IC 95% 0,79-0,95). Esta diferencia se caracterizó por una menor incidencia de eventos renales en el grupo de dulaglutida que en el de placebo. Dulaglutida no afectó de forma significativa la incidencia de mortalidad por todas las causas, insuficiencia cardiaca, revascularización o ingresos hospitalarios.

Este ensayo difiere de los anteriores en que se trata de un ensayo de superioridad y no de no-inferioridad. Además, la mayor parte de los pacientes del REWIND son pacientes sin evento cardiovascular previo ni enfermedad cardiovascular establecida. El periodo de seguimiento también es casi 2 veces mayor que el de los anteriores lo cual podría indicar el efecto a más largo plazo de este tipo de fármacos [65].

### 1.7.7. PIONEER-6

El PIONEER 6 es un ensayo de no inferioridad aprobado para el estudio de seguridad cardiovascular de la semaglutida oral. y hasta el momento es el último ensayo publicado de seguridad cardiovascular en este grupo farmacológico. Se incluyeron 3183 pacientes a los que se aleatorizó 1:1 a recibir semaglutida oral (n=1592) y placebo (n=1591). El seguimiento medio fue de 15,9 meses. Aproximadamente un 85% de los pacientes incluidos en este ensayo tienen ECV establecida o enfermedad renal crónica

El criterio de valoración principal fue tiempo hasta evento cardiovascular mayor (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal). Como criterios de valoración secundaria se incluyeron también tiempo desde aleatorización hasta los siguientes eventos: criterio de valoración expandido que consiste en criterio de valoración principal junto con angina inestable que requiera hospitalización o insuficiencia cardiaca que requiera hospitalización; un compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, o ictus no fatal junto con los componentes por separado de este compuesto. El HR para el supuesto expandido fue similar al observado con el criterio de valoración principal, así como el compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal.

En cuanto a los criterios de valoración principal, ocurrió en 61 de los 1592 pacientes (3,8%) que recibían semaglutida y en 76 de los 1591 pacientes (4,8%) que recibían placebo. Se confirmó, por lo tanto, la no-inferioridad de semaglutida frente a placebo con una diferencia de riesgo de 21% (HR 0,79 IC 0,57-1,11  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,17$  para superioridad).

En cuanto a los componentes por separado del criterio de valoración principal fue: de muerte de origen cardiovascular un 0,9% de eventos en el grupo de semaglutida en comparación con 1,9% en el placebo (HR 0,49; 95% IC, 0.27-

0.92); primer evento de infarto de miocardio no fatal en 2.3% con placebo y 1,9% con semaglutida (HR 1,18;95% CI, 0,73-1,90); primeros episodios de ictus no fatal en 0.8% con semaglutida y 1.0% con placebo (HR 0,74; 95% IC 0,35-1,57). La muerte por cualquier causa ocurrió en 1,4% de los pacientes con semaglutida y en 2,8% de los pacientes con placebo (HR 0,51; 95% IC 0,31-0,84). En cuanto a episodios de angina inestable que resultaran en hospitalización fue 0,7% con semaglutida y 0,4% placebo (HR 1,56; 95% IC, 0,60-4,01). En cuanto a primeros eventos de insuficiencia cardíaca ocurrieron en 1,3% en el grupo de semaglutida y 1,5% en placebo (HR 0,86; 95% IC, 0,48-1,55) [66].

Así pues, los llamados agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 parecen, no sólo no tienen un efecto perjudicial sobre la ECV, sino que podrían resultar beneficiosos tras los resultados publicados en los estudios de seguridad cardiovascular.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



---

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 2.1. HIPÓTESIS

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con SCA suponen una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular y han sido descritas como frecuentes. Sin embargo, no se conocen estas prevalencias en nuestro medio o su efecto sobre la morbi-mortalidad a largo plazo.

Por otra parte, el tratamiento farmacológico recomendado durante la hospitalización en estos pacientes son las terapias insulínicas, sin embargo, nuevos estudios apuntan que un nuevo grupo de fármacos, los agonistas del receptor de GLP 1, podrían aportar un beneficio adicional al control glucémico tanto a corto como a largo plazo.

Los conocimientos sobre este tema siguen siendo fragmentados e incompletos y de ahí ha surgido la motivación de la presente tesis, presentada en modo de compendio de artículos. Se plantean dos hipótesis principales:

1. La primera de ellas considera que la prevalencia de anormalidades glucémicas en pacientes con SCA es elevada, aunque su prevalencia en nuestro medio es desconocida.
2. La segunda considera que el grupo farmacológico de los agonistas del receptor de GLP 1 podrían aportar beneficios glucémicos durante la hospitalización tanto a corto como a largo plazo en el paciente SCA, así como otros adicionales según los estudios publicados hasta el momento.

## **2.2. OBJETIVOS**

### **2.2.1. OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general de estos trabajos es estudiar la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con síndrome coronario agudo en nuestro medio y el posible impacto del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 en su evolución a corto y medio plazo.

### **2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

#### **1. Artículo 1**

Evaluar la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente ingresado con SCA, la rentabilidad de la SOG para su detección, así como el estudio de parámetros analíticos y de laboratorio que nos permitan predecir un resultado patológico de la SOG a los 3 meses del ingreso.

#### **2. Artículo 2**

Artículo de revisión cuyo objetivo es describir los beneficios publicados hasta el momento de los agonistas del receptor de GLP-1 tanto a nivel glucémico como a otros niveles del paciente con diabetes y enfermedad cardiovascular.

#### **3. Artículo 3**

Artículo generador de hipótesis para la realización de un ensayo clínico multicéntrico que explore el uso de agonistas del receptor de GLP 1 en el paciente con síndrome coronario agudo hospitalizado y su efecto sobre la variabilidad glucémica y el estrés oxidativo.



#### 4. Artículo 4

Estudio piloto cuyo objetivo es explorar el valor añadido de un agonista del receptor de GLP-1, liraglutida, en el medio hospitalario para evaluar su eficacia y seguridad, así como su impacto sobre el control glucémico intrahospitalario y a corto plazo tras el alta.



### **3. RESUMEN METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS**



---

### **3. RESUMEN METODOLOGIA Y RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS**

---

#### **3.1. ARTÍCULO 1**

“Alteración del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con síndrome coronario agudo: estudio de variables útiles en la práctica clínica habitual” (Anexo A).

##### **3.1.1. METODOLOGÍA**

El presente trabajo es un estudio del metabolismo hidrocarbonado de una serie de pacientes afectados de síndrome coronario agudo. La serie fue recogida de forma observacional, consecutiva y prospectiva. Los pacientes procedían de las Unidades de Coronarios del Hospital Universitario La Fe, y fueron recogidos entre junio de 2006 y enero de 2008.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años y menores de 85 años que cumplían criterios de síndrome coronario agudo. En el hospital se dispone de cardiólogo/médico intensivista de guardia para la valoración de todos los pacientes, por lo que fue éste quien exploró inicialmente a todos los pacientes y realizó el diagnóstico del episodio correspondiente. Al tratarse de un estudio observacional, todos los pacientes fueron diagnosticados y tratados por el correspondiente especialista según la práctica clínica habitual.

Se excluyeron a aquellos pacientes menores de edad y mayores de 85 años y aquellos en los que existía una nefropatía establecida o que ingresaron durante el fin de semana o días festivos.

La muestra recogida comprende a 102 pacientes. Los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipemia, obesidad, hipertensión arterial) y antecedentes personales patológicos fueron recogidos

según el conocimiento del paciente o la familia de las enfermedades que afectaban a aquél en el momento de presentarse el SCA y mediante la revisión de la historia clínica del mismo, bien en forma escrita o por el programa electrónico SIRIO presente en dicho hospital.

La exploración física incluía peso, talla, índice de masa corporal y perímetro de cintura y se realizó durante el primer día de ingreso de los pacientes. Los datos demográficos y características clínicas se reunieron mediante un protocolo de recogida electrónico previamente establecido.

Los pacientes de la serie previamente diagnosticados de síndrome coronario agudo fueron recogidos independientemente de haber sido previamente diagnosticados o no de DM. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado fueron evaluadas mediante la historia personal del paciente, la glucemia basal al ingreso y la realización de una SOG a los tres meses del alta hospitalaria. Los pacientes fueron clasificados al ingreso en pacientes con diabetes, glucemia basal alterada y normogluceemia; y a los 3 meses en pacientes con diabetes, intolerancia hidrocarbonada y normogluicémicos.

Todos los pacientes reclutados para el estudio dieron su consentimiento informado por escrito. El trabajo fue aprobado por el comité ético-científico correspondiente.

### 3.1.2. PROTOCOLO

A las 24 horas del ingreso del paciente en las Unidades de Síndrome Coronario Agudo se realizaba una extracción analítica basal que se remitía al laboratorio central del hospital en cuestión. Este control analítico incluía un estudio glucémico general con glucemia basal, hemoglobina glicosilada (HbA1c), insulina y péptido C.

La HbA1c se realizó mediante análisis de cromatografía líquida de alta presión en el analizador Hitachi L-9100 (Hitachi, Tokio, Japón). Mediante este método los valores considerados dentro de la normalidad son aquellos que se encuentran por debajo de 5,5%. Las concentraciones de insulina fueron obtenidas mediante inmunoanálisis. La resistencia a la insulina fue calculada en condiciones basales en aquellos pacientes sin tratamiento para la DM mediante el *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) según la fórmula de Matthews y cols.

Se realizó también al ingreso un estudio lipídico general. Los lípidos plasmáticos, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL-c) y triglicéridos fueron analizados mediante los procesos analíticos habituales. La lipoproteína de baja densidad (LDL-c) fue calculada siguiendo la fórmula de Friedwald y cols.

Además del estudio analítico general, se realizó una exploración física general que incluía peso, talla, índice de masa corporal o de Quetelet, perímetro cintura y de cadera, índice de cintura-cadera y tensión arterial.

La valoración del peso se realizó en una balanza mecánica y equilibrada con capacidad de hasta 200 Kg. y resolución de 100g. Para la medición se solicitaba al paciente que acudiera con ropa interior o bata muy liviana y sin zapatos. Se colocaba al paciente en el centro de la plataforma con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo en posición firme y mirando al frente. La medición se realizaba por personal de enfermería especialmente adiestrado y realizando una recalibración de la balanza cada 3 meses. Mediante el movimiento de las dos pesas (mayor y menor) se realizaba la lectura del peso en kilogramos y un decimal en tres ocasiones, obteniéndose la media entre ellas.

La medición de la talla se realizó en un tallímetro común por parte del mismo personal. Se realizaba colocando al paciente en el centro con los hombros bien alineados, los brazos rectos descansando en los laterales y con omóplatos, nalgas y cabeza en contacto con el tallímetro. Posteriormente, tras la correcta posición del paciente se bajaba el tope superior del tallímetro hasta entrar en contacto con la cabeza del paciente y se realizaba la lectura en centímetros.

Tras la obtención de estos dos parámetros se calculaba el índice de masa corporal o índice de Quetelet:

$$\text{Índice de masa corporal (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso(kg)}}{\text{Talla(m)}^2}$$

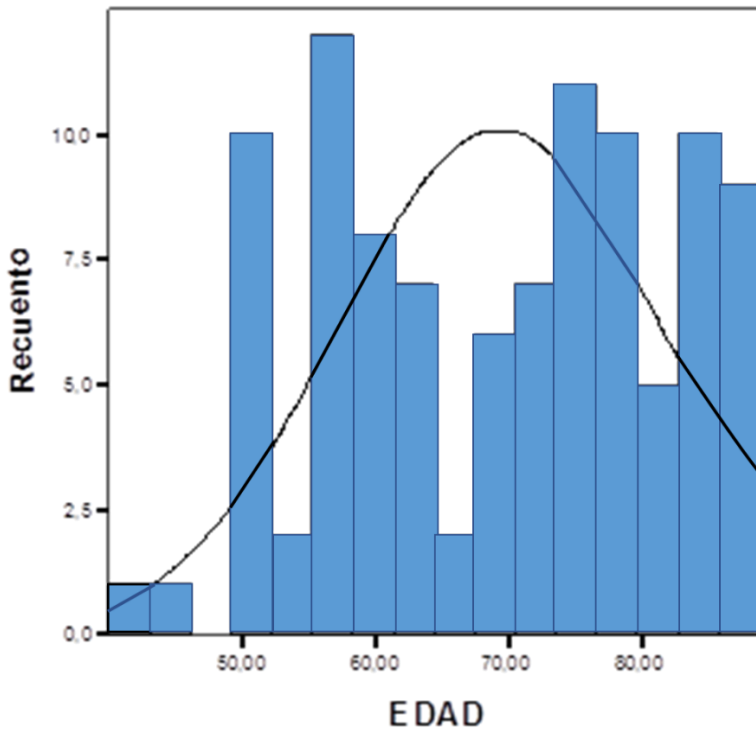
La medición del perímetro de cintura se realizó siempre por el mismo especialista de Endocrinología. La medición se realizaba con una cinta métrica de 0,1 centímetros de precisión directamente sobre la piel del paciente. El punto de la medición se realizaba a la altura de la mitad de la axila entre la parte inferior de la última costilla y la parte superior de la cadera siempre al final de una espiración normal. La lectura se realizaba en centímetros y se repetía en tres ocasiones obteniendo la media. La medición del perímetro de cadera se realizaba con el material anterior por el mismo especialista en todas las ocasiones localizándose en el punto más ancho por encima de las nalgas y realizándose una única medición. Posteriormente con estas dos medidas se obtenía el cociente de ambas o índice cintura-cadera.

La medición de la tensión arterial se realizó por el especialista de Endocrinología. Para ello se utilizó un tensiómetro digital automático OMRON (*Digital Automatic Blood Pressure Monitor*) y brazaletes siempre de dimensiones adecuadas para el perímetro braquial del paciente. La medición se realizaba siempre tras 15 minutos en reposo, con el paciente sentado, el



brazo izquierdo del paciente sobre la mesa con la palma hacia arriba, colocando el brazaletes por encima del codo alineando la marca del mismo sobre la localización de la arteria braquial. La lectura de la misma se realizaba en mmHg y se repetía en tres ocasiones. Entre las tres tomas el paciente descansaba unos minutos y finalmente se hallaba la media de las dos últimas tomas.

*Figura 3-1: Distribución de la edad de la muestra recogida*



A los tres meses del alta hospitalaria, a aquellos pacientes no diagnosticados de diabetes, se les realizaba una sobrecarga oral de glucosa (75 gramos de glucosa en 200 mL de agua). La SOG se realizaba tras permanecer el paciente los tres días anteriores con una dieta libre en la toma de hidratos de

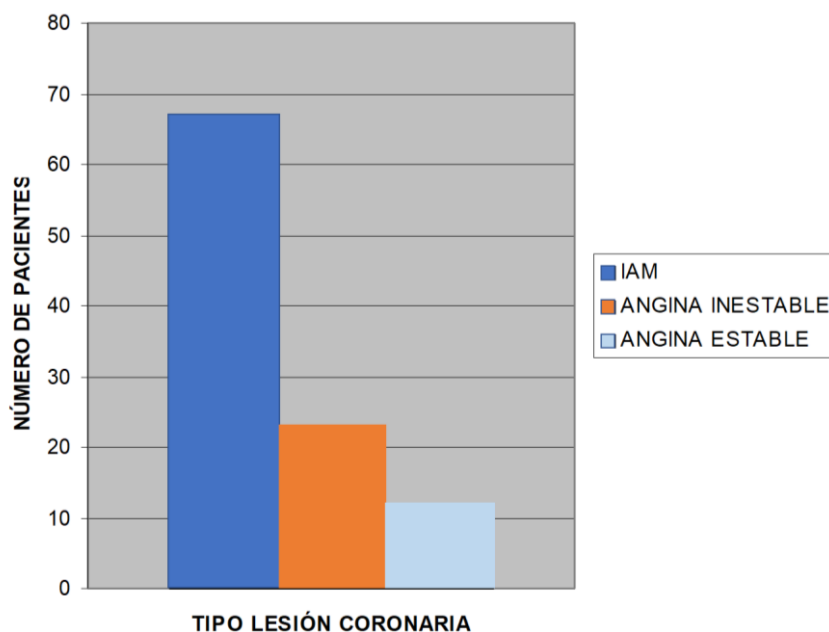
carbono y realizando su actividad física habitual. La glucemia era analizada instantáneamente mediante un glucómetro Hemo-Cue y si los valores eran  $\geq$  a 126 mg/dL, se remitían al laboratorio central para verificación de los mismos y si se confirmaban se suspendía la SOG. Todas las SOG fueron realizadas por la enfermera-educadora del centro experta en la realización de pruebas funcionales endocrinológicas. En la realización de la SOG se determinaron glucemia, insulina y péptido C (basal y a las 2 horas).

### 3.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES RECOGIDOS

102 pacientes fueron recogidos con el diagnóstico de síndrome coronario agudo: 32 eran mujeres (31,4%) y 70 eran hombres (68,6%). La edad media del total de la muestra fue de 69,36 (12,2) años (Figura 3-1).

Sesenta y siete de estos pacientes (65,6%) presentaba criterios diagnósticos compatibles con infarto agudo de miocardio (Figura 3-2).

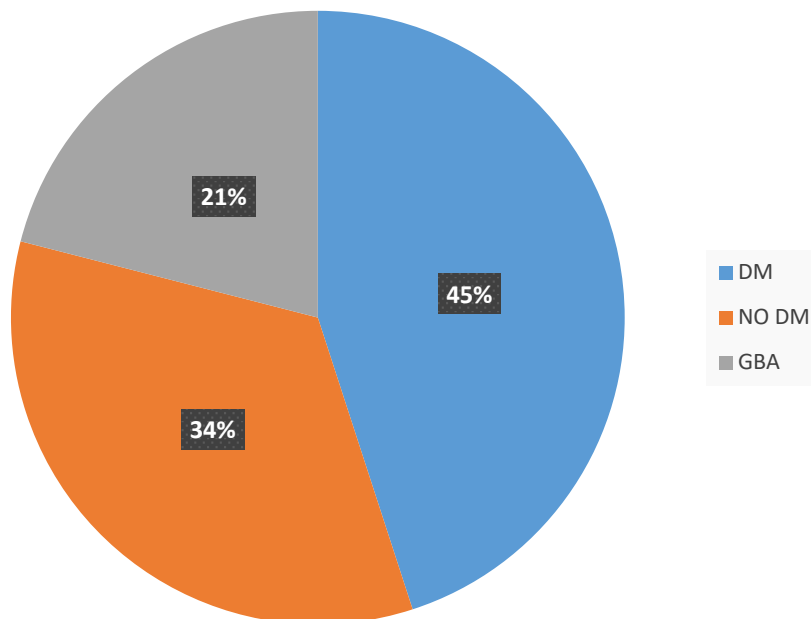
Figura 3-2: Distribución del tipo de síndrome coronario agudo



#### 3.1.4. RESULTADOS

Al ingreso, según la historia previa, se identificaron a 41 (40,1%) pacientes con diabetes y 61 (59,9%) que no eran DM conocidos. Tras la realización de la glucemia basal, 46 pacientes (45,1%) fueron identificados como DM y 56 como pacientes no DM (54,9%). Todos los pacientes DM eran tipo 2, y de ellos, 5 no eran previamente conocidos hasta el momento de la extracción de la analítica basal el primer día del ingreso. De los pacientes no DM (56), 21 (37,5%, 20,6% del total) presentaban glucemia basal alterada al ingreso y 35 (62,5%, 34,3% del total) fueron considerados como normoglucémicos (Figura 3-3).

Figura 3-3: Distribución de anomalías glucémicas según historia previa y glucemia basal al ingreso



Las características basales de estos tres grupos de pacientes se presentan en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1: Características basales de los grupos al ingreso.

	DM	No-DM	
		GBA	NORMOGLUCEMIA
<b>N (nº pacientes)</b>	46	21	35
<b>Edad (años)</b>	74,1 (11,5) <sup>a</sup>	66,6 (11,9)	64,7 (11,3)
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	176,3 (61,9) <sup>a</sup>	107,8 (5,9) <sup>b</sup>	88,2 (5,9)
<b>HbA1c (%)</b>	8,1 (1,6) <sup>a</sup>	6 (0,4)	5,8 (0,5)

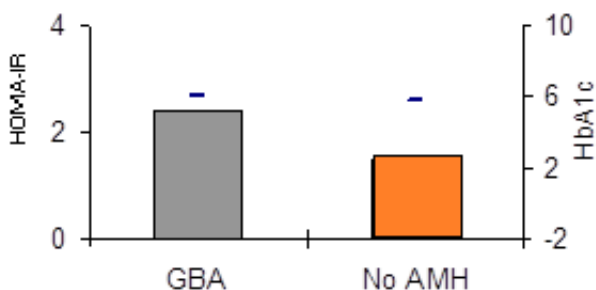
	DM	No-DM	
		GBA	NORMOGLUCEMIA
<b>HOMA-IR</b>		2,4 (0,8) <sup>b</sup>	1,5 (0,7)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	149,6 (34,5) <sup>a</sup>	186,5 (42,3)	176,1 (49,4)
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	83,2 (23,9) <sup>a</sup>	114,4 (35,9)	113,1 (41,1)
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	34,4 (7,2)	36,6 (4,9)	38,2 (12,2)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	154 (84,4)	181,1 (62) <sup>b</sup>	124,7 (39,5)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,5 (3,9)	28,5 (3,1) <sup>b</sup>	26,7 (3,2)
<b>Índice cadera/cintura</b>		1,03 (0,2)	0,93 (0,2)
<b>Tensión arterial sistólica (mmHg)</b>	147,2 (21,3)	149,3 (8,7)	147,9 (17,4)

Grado de significación  $p < 0.05$ . a=diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes DM y no DM. b= diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con glucemia basal alterada (GBA) y normogluceemia

Cuando se compararon las características basales se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes no-DM según presenten glucemia basal alterada o normogluceemia al ingreso. Las diferencias más marcadas se observan entre las siguientes variables: índice de masa corporal, insulín-resistencia calculada por HOMA-IR y triglicéridos ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  y  $p < 0.01$  respectivamente)(Figura 3-4).

A los tres meses del alta hospitalaria se realizó una SOG a aquellos pacientes clasificados inicialmente como no-DM (GBA + normogluceémicos). De éstos 56 pacientes se realizó la SOG a 49. Hubo 7 pérdidas: 2 éxitus y 5 no dieron su consentimiento.

Figura 3-4: Comparación gráfica entre el HOMA-IR y HbA1c de los pacientes con GBA y normoglucemia



Tras la realización de la SOG se reclasificó a estos 49 pacientes: 11 resultaron diabéticos (22%), 16 con intolerancia hidrocarbonada (33%) y 22 se consideraron normoglucémicos (45%) (Figura 3-5).

La prevalencia de anomalías glucémicas al ingreso y tres meses tras el alta hospitalaria se muestran en la Figura 3-6. De los pacientes inicialmente clasificados como no diabéticos (49, excluyendo las pérdidas), 27 fueron diagnosticados de algún tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado mediante la realización de la SOG a los 3 meses (11 diabetes y 16 intolerancia hidrocarbonada).

*Figura 3-5: Redistribución de las anomalías glucémicas tras la realización de SOG en los pacientes clasificados inicialmente como no-DM.*

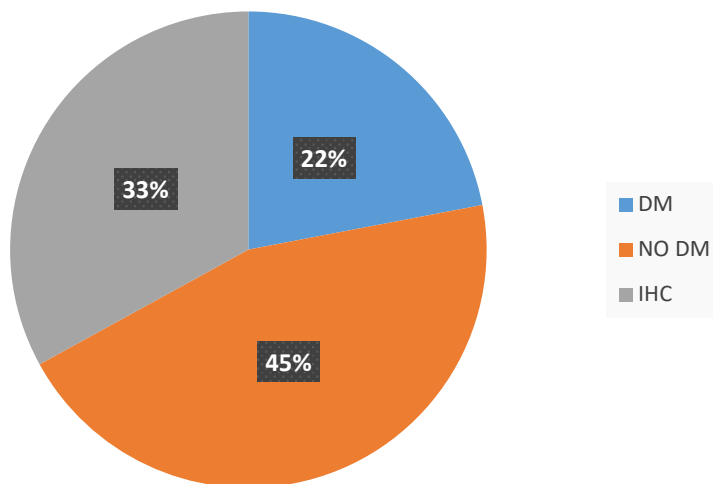
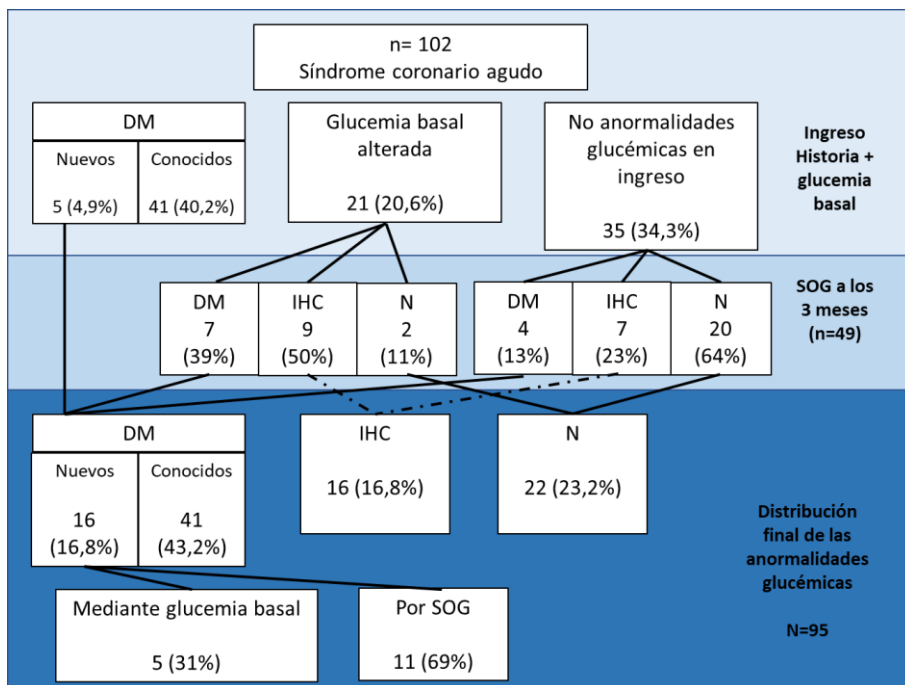


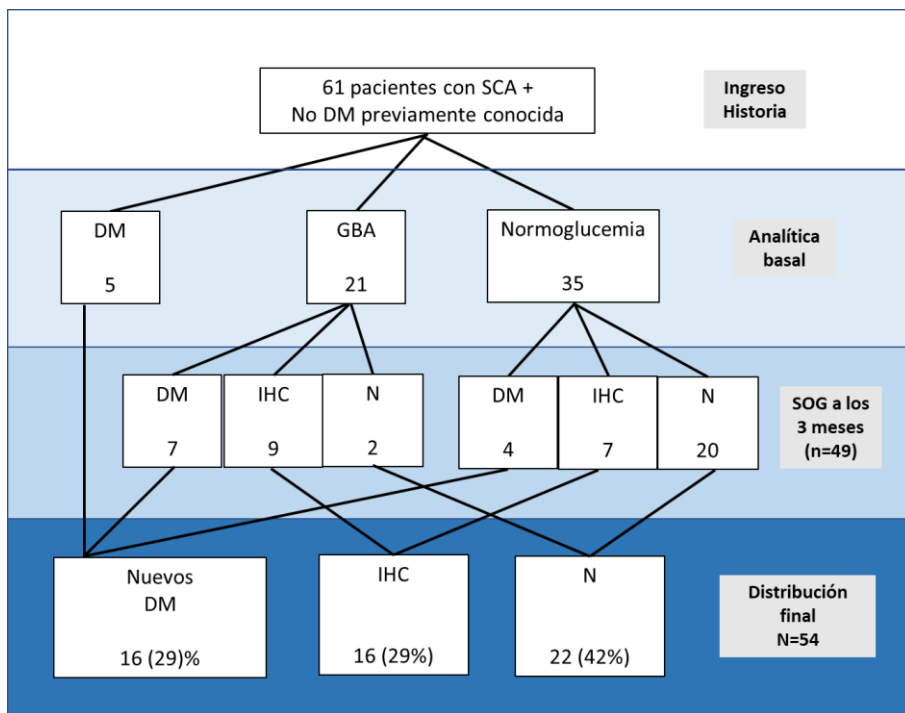
Figura 3-6: Prevalencia de las anomalías glucémicas al ingreso y a los 3 meses



La prevalencia de anomalías glucémicas en el subgrupo que al ingreso no conocía DM previa quedaría finalmente distribuida según la figura, con un 29% de DM a los 3 meses y un 29% de intolerancia hidrocabonada (Figura 3-7).

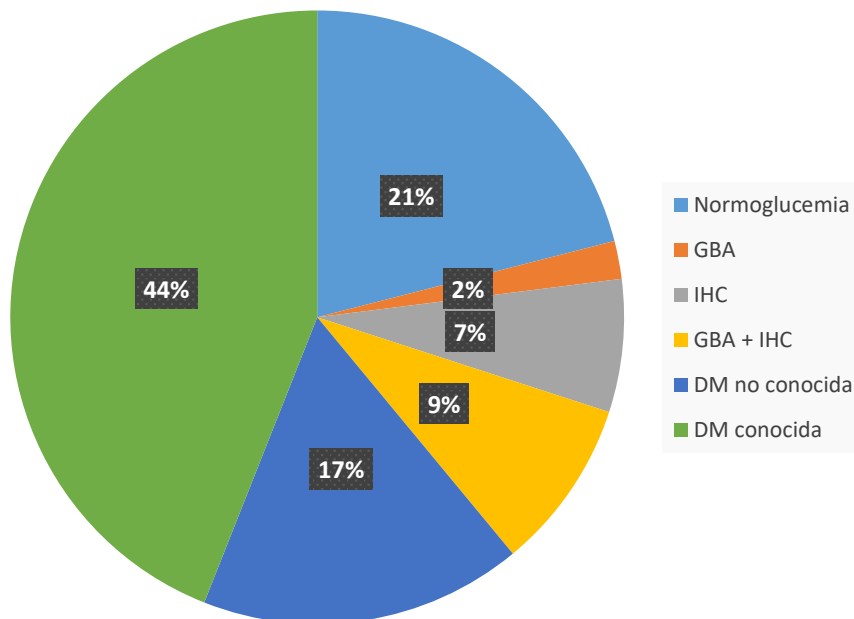


Figura 3-7: Distribución de anomalías glucémicas en subgrupo de pacientes no conocidos DM antes del ingreso



Considerando la glucemia basal alterada junto con el resto de anomalías glucémicas la distribución obtenida del total de la muestra se observa en la Figura 3-8.

Figura 3-8: Distribución de las anomalías glucémicas del total de la muestra (n=95) excluyendo pérdidas y considerando GBA al ingreso y la SOG a los 3 meses.



En cuanto a la rentabilidad diagnóstica de la SOG frente a la glucemia basal se obtuvieron los siguientes resultados. Inicialmente según la glucemia basal e historia previa, se diagnosticaron 5 nuevos pacientes diabéticos y 21 con glucemia basal alterada, del total de 61 pacientes que no conocían padecer diabetes en el momento del ingreso. Tras la realización de la SOG (a 49 excluyendo pérdidas) se diagnosticaron 11 pacientes diabéticos y 16 con intolerancia hidrocarbonada. De los pacientes inicialmente clasificados como nuevos diabéticos (16), sólo 5 hubieran sido clasificados por glucemia basal, presentando una infraestimación para el diagnóstico de diabetes del 69%. Al realizar la comparación de ambas pruebas se observó una diferencia estadísticamente significativa para el diagnóstico de DM con una  $p < 0,001$ .

Además, el no realizar la SOG hubiera implicado el infradiagnosticar a 16 (29% de los considerados inicialmente como No-DM) pacientes de intolerancia hidrocarbonada con las implicaciones pronósticas que ello supone. Ante los hallazgos estadísticos anteriores se puede afirmar que la SOG ofrece una mayor rentabilidad diagnóstica para la detección de las anomalías glucémicas que la glucemia basal

Se estudió la capacidad de predicción de algunas de las variables analíticas, clínicas y demográficas recogidas al ingreso sobre las anomalías glucémicas a los 3 meses. Al tratarse de variables cuantitativas continuas se compararon mediante un estudio de correlación (Tabla 3-2).

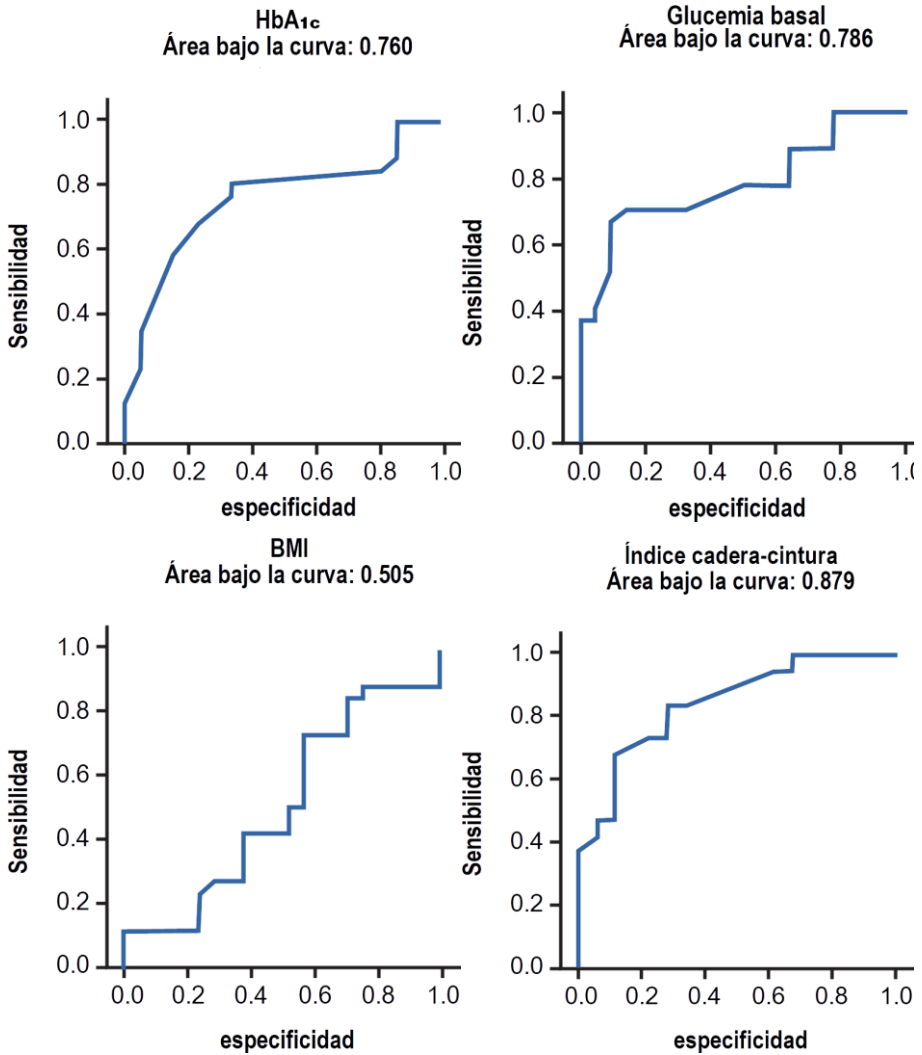
*Tabla 3-2: Resultado del estudio de correlación entre variables al ingreso y la detección de anomalías glucémicas a los 3 meses del ingreso*

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente correlación (r)</b>	<b>Significación</b>
<b>Glucemia basal</b>	0,55	p<0,001
<b>HbA1c &gt; 5,5%</b>	0,46	p<0,001*
<b>IMC</b>	0,04	p=0,7
<b>Índice cadera-cintura</b>	0,45	p<0,01*
<b>Tensión arterial sistólica &gt;130 mmHg</b>	0,5	p<0,01*
<b>Triglicéridos</b>	0,19	p=0,2
<b>HDLc &lt; 40 mg/dL</b>	-0,34	p<0,02*
<b>LDLc</b>	0,1	p=0,5
<b>Lesión coronaria</b>	0,46	p<0,001*
<b>Edad</b>	0,12	p=0,4

Entre las variables estudiadas se obtuvo significación estadística en la glucemia basal al ingreso, HbA1c, índice cintura-cadera, tensión arterial, HDL-colesterol y el tipo de síndrome coronario. Todas estas variables

presentaron una correlación positiva excepto los niveles de HDL-colesterol que presentó una correlación negativa y por lo tanto inversa con la detección de anomalías glucémicas. Por otra parte, el índice de masa corporal, niveles de triglicéridos, LDL-c o edad no resultaron variables predictivas significativas.

Figura 3-9: Curvas COR de algunas de las variables basales analizadas



Además de la correlación entre estas variables se realizaron curvas COR para cada una de estas variables (*Receiving Operating Characteristics*) que permiten estudiar la habilidad de las variables basales para la detección de anomalías glucémicas según el área que dejan bajo la curva (Figura 3-9).

### 3.1.5. RESULTADOS NO PUBLICADOS

Se realizó adicionalmente una comparación de la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población general con la de nuestro estudio. Para ello se compararon las prevalencias de anomalías glucémicas en un grupo control de la misma región (Estudio Burriana) para determinar si las diferencias entre ambas prevalencias eran estadísticamente significativas. Para ello se utilizaron las prevalencias de ambos estudios que correspondían con la media de edad del presente estudio (69,4 años) (Tabla 3-3).

*Tabla 3-3: Estudio de comparación de prevalencias con el estudio Burriana*

	<b>Prevalencia estudio Burriana (%) N= 190</b>	<b>Prevalencia calculada en estudio actual (%) N=95</b>	<b>Significación estadística</b>
<b>DM</b>	15,2	60	p<0,05
<b>DM no conocida</b>	5,7	16,8	p<0,05

Tras la comparación estadística de prevalencias mediante contraste de hipótesis se halló que las prevalencias de anomalías glucémicas en la población estudiada con síndrome coronario agudo fueron mayores.

Las prevalencias obtenidas en el subgrupo de pacientes no DM se compararon con las encontradas en estudios similares. En este caso se realizó un contraste de hipótesis en el que se buscaba establecer que las prevalencias halladas en el estudio actual no eran diferentes a estudios realizados con muestras similares (Tabla 3-4).

*Tabla 3-4: Comparación de prevalencias del estudio GAMI en el subgrupo de pacientes no conocidos DM al ingreso*

	<b>Prevalencia Estudio GAMI (%) N=181</b>	<b>Prevalencia calculada en estudio actual (%) N=95</b>	<b>Significación estadística</b>
<b>DM no conocida</b>	31	29	p>0,05
<b>Intolerancia hidrocarbonada</b>	35	29	p>0,05

Tras la realización del contraste de hipótesis con el estudio GAMI se puede considerar que no existen diferencias en cuanto a las proporciones de ambas muestras.

## 3.2. ARTÍCULO 2

“Agonistas del receptor de GLP-1 y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2” (Anexo A)

### 3.2.1. METODOLOGÍA

Se trata de un artículo de revisión de los ensayos clínicos publicados más relevantes hasta la fecha de publicación del mismo en el ámbito de los agonistas de receptor de GLP-1 y la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2.

### 3.2.2. RESULTADOS

#### 3.2.2.1. Efectos beneficiosos de los agonistas del receptor GLP-1 sobre la enfermedad cardiovascular del paciente con diabetes tipo 2

##### Control glucémico

Todos los arGLP-1 aprobados actualmente para el tratamiento de la DM2 se administran de forma subcutánea. Dependiendo de sus propiedades farmacocinéticas serán de administración diaria o semanal. Los arGLP-1 de acción corta (exenatida diaria y lixisenatida) se administran en relación a las comidas. Estos exhiben importantes fluctuaciones en sus concentraciones plasmáticas, por lo que ejercen una activación intermitente sobre los receptores del GLP-1, produciendo un modesto efecto tanto sobre la glucemia entre las administraciones como sobre la glucemia basal y el control de la HbA1c.



Tabla 3-5: Agonistas del receptor de GLP-1

Agonistas del receptor de GLP-1	Nombre comercial	Administración	Acción
<b>Exenatida</b>	Byetta®	2 veces al día	Corta
<b>Exenatida-LAR</b>	Bydureon®	Semanal	Prolongada
<b>Lixisenatida</b>	Lyxumia®	1 vez al día	Corta
<b>Liraglutida</b>	Victoza®	1 vez al día	Prolongada
<b>Albiglutida</b>	Eperezan®	1 vez a la semana	Prolongada
<b>Dulaglutida</b>	Trulicity®	1 vez a la semana	Prolongada

Sin embargo, muestran una mayor capacidad para retrasar el vaciamiento gástrico y, por lo tanto, una mayor eficacia disminuyendo los niveles de glucemia postprandial. Los agonistas de acción prolongada se han desarrollado para prolongar su acción sobre el GLP-1R y consecuentemente su acción farmacodinámica. Son administrados diariamente (liraglutida) o semanalmente (exenatida LAR, albiglutida y dulaglutida). En los estudios comparativos head-to-head exhiben una mayor eficacia en la reducción de la glucemia basal y el control de la HbA1c en comparación con los de acción corta, pero, debido a la taquifilaxia, no ejercen tanto efecto sobre el vaciado gástrico que influye en el control de la glucemia postprandial.[67] (Tabla 3-5)

### **Exenatida de administración diaria**

Exenatida ha demostrado una mejoría en el control glucémico en estudios de 30 semanas de duración en pacientes en tratamiento previo con metformina. Los pacientes se aleatorizaron a placebo, exenatida 5 µg o exenatida 10 µg en dos dosis al día. El grupo de 10 µg experimentó un descenso de HbA1c de -0,78%, y el de 5 µg de -0,4%, ambos significativos frente a placebo. En el estudio EUREXA se demostró que exenatida presentaba superioridad frente

a glimepirida en reducciones de HbA1c y en el mantenimiento del tratamiento. En comparación con sitagliptina, exenatida también se mostró superior en la reducción de los niveles de glucemia especialmente las postprandiales [68,69,70].

### **Exenatida de liberación prolongada**

Se han realizado también numerosos ensayos para demostrar la eficacia de exenatida en su administración semanal en comparación con exenatida en dos dosis diarias, liraglutida, glargina, u otras medicaciones orales mediante los estudios DURATION. En el estudio DURATION 1 se comparó la eficacia de exenatida en dos dosis diarias con la dosis semanal. Los pacientes podían estar tratados basalmente con metformina, tiazolidinedionas (TZD), sulfonilureas (SU) o combinaciones. Al final del estudio ambos brazos de tratamiento presentaron una mejoría evidente en los valores de HbA1c, -1,9% en la formulación semanal en comparación con -1,5% para la diaria ( $p=0,0023$ ) [71]. El control de glucemia basal fue a su vez mejor con la formulación semanal y la postprandial mejor con la diaria. En el estudio DURATION 6 se comparó la eficacia de exenatida LAR (2 mg semanales) con liraglutida (1,8 mg diarios), con una media de reducción de la HbA1c de -1,48% con liraglutida y de -1,28% con exenatida LAR semanal ( $p=0,02$ ). En este ensayo los pacientes con liraglutida presentaron además una mayor pérdida ponderal y mejores valores de glucemia basal ( $p=0,02$ ), aunque ambos grupos disminuyeron la glucemia basal de forma significativa [72]. En el estudio DURATION 3 se comparó la eficacia de exenatida semanal en comparación con insulina glargina. En ambos grupos se objetivó una disminución de la HbA1c, -1,5% con exenatida de liberación prolongada LAR en comparación con -1,3% con glargina ( $p=0,017$ ) [73].

## **Lixisenatida**

La eficacia de lixisenatida en el control glucémico se demostró en un ensayo aleatorizado que comparaba lixisenatida con liraglutida. Lixisenatida demostró una mejor reducción de la glucemia postprandial y liraglutida de la glucemia basal, lo cual no resulta sorprendente considerando sus vidas medias. La disminución de la HbA1c fue superior de forma estadísticamente significativa con liraglutida (-0,51) frente a lixisenatida (-0,32,  $p < 0,01$ ) [74].

## **Liraglutida**

Liraglutida se ha mostrado también eficaz en la mejoría del control glucémico. En el estudio LEAD 6 se comparó el tratamiento con liraglutida (1,8 mg/día con escalada de dosis) frente a exenatida (10 µg/12 horas con escalada de dosis) en pacientes tratados con metformina y/o glimepirida y con una HbA1c basal entre 7 y 11%. Tras 26 semanas de seguimiento, liraglutida mostró una reducción de -1,2% en comparación con -0,79% en el grupo de exenatida. Además, un mayor número de pacientes del grupo de liraglutida consiguieron el objetivo de HbA1c <7% frente al grupo de exenatida. En cuanto a las glucemias, liraglutida se mostró más eficaz en la reducción de la glucemia basal mientras que exenatida lo fue más respecto a las glucemias postprandiales. Se realizó una extensión del ensayo con cambio de los pacientes tratados con exenatida a liraglutida demostrándose un descenso adicional en la HbA1c de -0,32% [75].

En el estudio LEAD 5, en el que se comparó la eficacia en el control glucémico de liraglutida frente a insulina glargina en pacientes tratados con metformina y/o sulfonilureas, liraglutida mostró un descenso de HbA1c de -1,33% en comparación con aquellos tratados con glargina (-1,01%). No hubo diferencias en la frecuencia de hipoglucemias, lo cual podría atribuirse a que en el grupo de glargina el ajuste según glucemia basal fuese más laxo. Sin

embargo, la mejoría del control glucémico en comparación con glargina junto al efecto adicional sobre el peso, la función de las células beta y los marcadores cardiovasculares quedaron patentes [76].

### **Dulaglutida**

Dulaglutida demostró eficacia de control glucémico en varios ensayos fase III denominados AWARD. En el estudio AWARD 1, dulaglutida se mostró superior a exenatida en dos dosis diarias (-1,51% dulaglutida 1,5 mg/semanal, -1,30% dulaglutida 0,75 mg/semanal, -0,99 exenatida dos diarias) [77]. En el estudio AWARD 2 tanto dulaglutida a dosis de 0,75 mg como de 1,5 mg presentaron un mayor descenso en HbA1c en comparación con el grupo tratado con glargina, el cual se ajustó para glucemias basales <100 mg/dL. En este ensayo se demostró la superioridad de la dosis de 1,5 mg (-0,9% vs -0,62%) y de no inferioridad de 0,75 mg (-0,59% vs -0,62%), ambas frente a glargina [78]. El ensayo AWARD 6 se diseñó para demostrar la no inferioridad de dulaglutida 1,5 mg frente a liraglutida 1,8 mg, mostrando un descenso similar de HbA1c de -1,42 con dulaglutida en comparación con -1,36 con liraglutida, quedando demostrada la no inferioridad [79].

### **Albiglutida**

Los ensayos HARMONY se han realizado para demostrar, en diferentes escenarios, la eficacia de albiglutida en el control glucémico. El estudio HARMONY 4 demostró la no inferioridad de albiglutida frente a insulina glargina. Con albiglutida el descenso de HbA1c fue de -0,66 y con glargina de -0,81 (con una diferencia de reducción de -0,15) [80]. El estudio HARMONY 7 tenía como objetivo principal demostrar la no inferioridad de albiglutida frente a liraglutida pero no presentó los resultados para demostrarla. Ambos grupos mostraron un descenso de HbA1c, -0,78 con albiglutida y -0,99 con liraglutida, pero con una significación estadística a favor de liraglutida. Los

pacientes con liraglutida alcanzaron en un mayor porcentaje el objetivo glucémico [81].

Como resumen, respecto al control glucémico, liraglutida 1,8mg no ha sido superada de forma estadísticamente significativa por ningún arGLP-1 en las comparaciones head-to-head realizadas hasta el momento. Es importante señalar que además del control glucémico la variabilidad glucémica es una variable que se ha relacionado en ocasiones con un mayor riesgo de ECV por aumento del estrés oxidativo. Sin duda, la variabilidad glucémica debería ser un campo a explorar en los ensayos con arGLP-1 por su posible impacto en la morbilidad cardiovascular.

### Hipertensión arterial

Los datos de los ensayos clínicos de los que se disponemos hasta el momento parecen concluir de manera significativa que el tratamiento con arGLP-1 reduce los valores de TA. Hasta la fecha, el mecanismo por el que se produce esta reducción no está claramente identificado, pero puede ser debido a una compleja regulación. De hecho, los efectos son tempranos, a las dos semanas del inicio del tratamiento, sugiriendo que es un descenso independiente de la pérdida ponderal y que otros mecanismos hipotensores pueden estar involucrados. Un mecanismo potencial podría ser la activación directa del GLP-1R en arterias y sistema renal, incluyendo una mejoría de la función endotelial, así como un efecto vasodilatador y natriurético por inhibición del SRAA. No obstante, otros mecanismos podrían ser independientes del GLP-1R, tales como la activación del óxido nítrico mediante el GMP cíclico [82].

Ninguno de los ensayos realizados hasta el momento ha sido especialmente diseñado para evaluar los efectos de los arGLP-1 sobre la TA. Sin embargo, varias revisiones y metaanálisis parecen coincidir que tanto exenatida como

liraglutida producen un descenso medio de -1 a -5 mmHg en comparación con placebo y otros comparadores activos [82]. En los ensayos DURATION, exenatida semanal mostró una reducción media de TA de -3 a -5 mmHg. Por otra parte, en ensayos clínicos con exenatida dos dosis diarias produjo también un descenso significativo de la TAS en comparación con placebo -2,8 mmHg o insulina -3,7 mmHg, con mayores descensos en aquellos pacientes que partían de TAS >150 mmHg [83]. En los estudios LEAD, liraglutida produjo una disminución de la TAS de entre -2,7 y -6,6 mmHg. Es importante recordar que los arGLP-1 no reducen la TA en sujetos normotensos [75,76,82].

Por otra parte, también es conocido el hecho del aumento leve de frecuencia cardiaca (FC) asociado al tratamiento con arGLP-1, generando un incremento medio de +1,86 latidos por minuto en comparación con placebo y de +1,90 con comparador activo. Estos incrementos observados son más evidentes con liraglutida y exenatida de liberación prolongada [83]. El mecanismo por el que esto se produce podría estar relacionado con la depresión vagal, la activación del sistema simpático mediado por la insulina y el importante incremento de insulina tras la infusión del GLP-1. Aunque los fármacos que disminuyen la FC han demostrado disminuir el riesgo cardiovascular, hasta el momento no se ha observado ningún efecto perjudicial en los agonistas del receptor de GLP-1.

### Dislipemia

Es interesante destacar que diversos ensayos clínicos con arGLP-1 han descrito una mejoría del perfil lipídico por mecanismos aún desconocidos. No se han realizado ensayos que evalúen las distintas dosis y el impacto en los perfiles lipídicos con cada arGLP-1. Además, la mayor parte de los ensayos no se diseñaron específicamente para ver el efecto de los arGLP-1 sobre el

perfil lipídico. La mayor parte son ensayos *head-to-head* en los que el arGLP-1 se compara frente a placebo u otros tratamientos, como comparador activo, principalmente exenatida y liraglutida.

Tanto exenatida en dosis de 5 y 10 µg en dos dosis diarias, como en formulación de liberación prolongada, y liraglutida 1,8 mg han demostrado una reducción en los niveles del colesterol total. El efecto de descenso parece más marcado con exenatida de liberación prolongada y liraglutida 1,8 mg. En términos de descenso de los valores de triglicéridos, liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) ha demostrado ser la más eficaz [85].

En un metaanálisis realizado con los ensayos LEAD (programa de desarrollo clínico de liraglutida) se observó que en todos ellos el tratamiento con liraglutida producía un descenso del c-LDL (-7,73 mg/dL), del colesterol total (-5,03 mg/dL) y de los triglicéridos en comparación con el tratamiento de base. En el estudio LEAD 6 se objetivó una reducción de los triglicéridos de -15,7 mg/dL en comparación con exenatida en dos dosis diarias. Por otra parte, se observaron descensos en el c-HDL salvo en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento combinado con TZD [86].

En los estudios DURATION (con exenatida de liberación prolongada) se objetivaron reducciones del colesterol total de entre 4,64 y 34,8 mg/dL comparado con el tratamiento de base. Estas reducciones fueron mucho mayores que con exenatida en dos dosis diarias. No se observaron cambios en los niveles de c-HDL [85].

En un ensayo de tres años de seguimiento en el que se comparó el tratamiento con exenatida 2 veces al día con placebo, se objetivó en el grupo tratado con exenatida reducciones de -6% en los valores de c-LDL, -5% en los del colesterol total y -12% en los de los triglicéridos [87]. Otro estudio, el

EUREXA, también mostró reducciones en triglicéridos y mejoría de c-HDL de exenatida dos diarias en comparación con glimepirida. [70, 88]

Una modesta mejoría del perfil lipídico en un paciente con DM2 puede producir un importante impacto desde el punto de vista clínico, no obstante, el mecanismo no ha sido claramente identificado. Una posible explicación podría ser la mejoría del control glucémico, la cual disminuiría la resistencia insulínica y la producción hepática de triglicéridos. Otra posible acción podría estar mediada por el GLP-1R en la mucosa intestinal, resultando en una secreción disminuida de la apolipoproteína B48, presente en los quilomicrones, con una consecuente reducción de los triglicéridos plasmáticos. Los efectos beneficiosos de liraglutida podrían estar en relación con la modulación de la expresión de determinados genes relacionados con el metabolismo lipídico y de la glucosa [89]. Además, en estudios realizados con exenatida se observó que ésta suprime la producción de lipoproteínas de origen intestinal mediante un mecanismo directo sobre su producción, independientemente de los cambios en peso, la saciedad o el vaciamiento gástrico [85]. Por lo tanto, es importante que se realicen nuevos ensayos que incluyan todos los arGLP-1 y su efecto sobre el perfil lipídico como objetivo principal y que exploren el mecanismo por el que se produce esta mejoría.

### Peso

Los arGLP-1 han demostrado un efecto beneficioso sobre el peso añadido a una mejoría del control glucémico. La media de pérdida ponderal se ha estimado entre 0,4 y 5,1 kg. Sin embargo, esta mejoría ponderal varía entre arGLP-1 y entre individuos, aunque hasta un 30% de ellos no perderían peso [90].

En el análisis realizado de los ensayos AMIGO, exenatida en administración 2 veces al día presentó una pérdida ponderal de entre 4 y 4,4 kg tras 82



semanas. El impacto de exenatida sobre el peso se mantuvo hasta 3 años (-5,3kg) [87]. En el ensayo DURATION-2 exenatida semanal mostró una pérdida ponderal significativa (-2,3 kg) en 26 semanas.[91]

En los ensayos LEAD, liraglutida resultó en una pérdida ponderal de entre 1 y 3,2 kg en 26-52 semanas cuando fue usada en monoterapia o añadida a metformina o metformina más rosiglitazona. La pérdida ponderal observada con liraglutida fue dosis dependiente [92-95]. En el ensayo SCALE altas dosis de liraglutida 3 mg resultaron en una pérdida ponderal de 8,4 kg (8% del peso) a las 56 semanas comparada con placebo [96].

Lixisenatida (*Get Goal Study*) no mostró pérdidas significativas ponderales comparadas con placebo cuando fue utilizada en monoterapia o añadida a metformina o pioglitazona. Sin embargo, sí que mostró una disminución discreta del peso cuando fue añadida a SU (-1.76 kg) [97-99].

Dulaglutida resultó en una pérdida ponderal de -1,4 a -3 kg cuando fue usada en monoterapia o añadida a metformina (AWARD 3) [100]. La pérdida ponderal con dulaglutida fue similar a la de metformina cuando ambas fueron usadas en monoterapia y mayor que sitagliptina cuando fue añadida a metformina (AWARD 5) [101].

Albiglutida en los estudios HARMONY se mostró neutral en el peso tanto comparada con placebo, como añadida a metformina, a metformina + glimepirida o a metformina + pioglitazona (HARMONY 1,3 y 5) [102,103,104].

Hay una limitada literatura comparando los efectos de los arGLP-1 en cuanto a pérdida ponderal se refiere. La colación de estos datos debe realizarse con cautela debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a las diferentes combinaciones de los tratamientos utilizados. Como resumen, liraglutida 1,8 mg resulta en una mayor pérdida ponderal comparada con el

resto de arGLP-1. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis de arGLP-1 que han incluido datos sobre liraglutida (1,2 y 1,8) y exenatida (diario y semanal) han mostrado que existe pérdida ponderal pero no han conseguido demostrar una diferencia significativa entre los agentes y diferentes dosis. Sin embargo, los ensayos *head-to-head* sí que parecen mostrar un efecto más débil sobre la pérdida ponderal de lixisenatida y albiglutida [90].

### Otros posibles beneficios sobre la enfermedad cardiovascular

#### **GLP-1 y función endotelial**

En estudios realizados en humanos se ha observado que la infusión del GLP-1 nativo en voluntarios sanos mejoró el flujo sanguíneo del antebrazo inducido por la secreción de acetilcolina medido mediante pletismografía. En sujetos con DM2 en ayunas y con enfermedad coronaria estable (n=12) se demostró una mejoría notable en la función endotelial tras la infusión del GLP-1 demostrada mediante el aumento del flujo por la vasodilatación de la arteria braquial durante un clamp hiperinsulinémico. Asimismo, en un estudio observacional de 20 sujetos diabéticos en tratamiento con metformina, el tratamiento con exenatida (2 dosis diarias) durante 16 semanas mejoró el flujo en la arteria braquial tras 5 minutos de isquemia determinado por ecografía en comparación con aquellos pacientes que fueron tratados con glimepirida [105].

No está claro si los efectos endoteliales beneficiosos que se atribuyen al GLP-1 nativo son mediados por un GLP-1R endotelial. Muchos de estos estudios no miden los efectos del GLP-1 controlando el aumento de la secreción insulínica y disminuyendo la glucemia, por lo que la mejoría de la función endotelial podría ser por mecanismos indirectos.

La infusión intraarterial del GLP-1 en sujetos obesos con síndrome metabólico mejoró el flujo sanguíneo del antebrazo mediado por acetilcolina y nitroprusiato sódico sólo en presencia de una infusión intraarterial de insulina. Por el contrario, la infusión del GLP-1 en arteria femoral tras ayuno en sujetos sanos mejoró el flujo independientemente de la insulina. Además, el GLP-1 promueve la vasodilatación de arterias mesentéricas aisladas sin la presencia de insulina de una manera dependiente de la óxido nítrico-sintetasa (eNOS).

Liraglutida atenúa la inducción del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y de la molécula de adhesión vascular (VAM) en células humanas endoteliales (hVECs) in vitro, pudiendo aportar protección frente a la disfunción endotelial, una alteración temprana en la ECV del paciente con diabetes. Los estudios in vitro demostraron una inhibición de la expresión de PAI 1 y VAM mediada por GLP1R. El tratamiento con liraglutida también aumentó la actividad de la eNOS y redujo la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) en el endotelio aórtico, otro efecto dependiente de GLP1-R. Todos estos estudios identifican por lo tanto un potencial mecanismo molecular de protección de liraglutida mediado por GLP1-R contra la disfunción endotelial [106].

Se necesitan más estudios que evalúen las acciones directas e indirectas de los arGLP-1 frente al GLP-1 nativo en la función endotelial o células musculares lisas vasculares en sujetos diabéticos y no diabéticos, precisando si parte o todos los efectos observados atribuidos al GLP-1 son mediados por GLP1-R, GLP-1(9-36) o productos de degradación que ejercen efectos vasodilatadores independientes de la función del GLP-1R.

### **arGLP-1 e isquemia coronaria**

Hay numerosísimos estudios tanto preclínicos como clínicos que demuestran que los arGLP-1 tienen un efecto cardioprotector. Sin embargo, muchos de

estos estudios no distinguen si el mecanismo por el que se produce es directo, a través del GLP-1R, indirecto por otras vías o bien podrían ser efectos potenciales del GLP-1(9-36).

Se ha observado un efecto beneficioso de la infusión del GLP-1 (durante 72 horas) en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y disfunción ventricular izquierda tras reperusión con una mejoría en la fracción de eyección y el movimiento de la pared ventricular. La infusión aguda del GLP-1 treinta minutos antes de una ecocardiografía de estrés con dobutamina y los 30 minutos posteriores previno el desarrollo de disfunción miocárdica posisquémica [105].

Lonborg y cols investigaron los efectos de una infusión de 6 horas de exenatida en comparación con placebo durante los 15 minutos previos a la reperusión en pacientes que iban a ser sometidos a una intervención coronaria para tratar infartos con elevación del segmento ST. Exenatida se mostró eficaz reduciendo el tamaño del infarto relativo al área isquémica y aumentó el índice de salvamento miocárdico medido mediante resonancia magnética cardíaca a los 90 días posinfusión. Por el contrario, los pacientes tratados con exenatida no presentaron una reducción en la mortalidad o mejoría en la contractilidad de ventrículo izquierdo. Los análisis post-hoc revelaron que hubo una tendencia hacia un menor tamaño final del infarto en aquellos pacientes tratados con exenatida versus placebo ( $13 \pm 9$  vs.  $17 \pm 14$  g;  $P= 0,11$ ). Esta cardioprotección descrita con exenatida se observó tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos [107]. Una prueba complementaria del efecto cardioprotector de exenatida se obtuvo en un estudio que incluía 58 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST y trombólisis. En el grupo de exenatida en comparación con placebo se demostró una mejoría en la fracción de eyección ventricular izquierda a los 6 meses y una reducción del tamaño del infarto al mes [108].

Liraglutida también ha demostrado cardioprotección en un ensayo con 96 pacientes que sufrían un IAM con elevación del ST y eran sometidos a una angioplastia coronario percutánea. La administración de liraglutida (0,6 mg dos días, 1,2 mg dos días y 1,8 mg tres días) fue comparada con placebo comprobándose un mejor índice de salvamento miocárdico en la rama de tratamiento con liraglutida ( $0,66\pm 0,14$  vs  $0,55\pm 0,15$ ;  $p=0,001$ ), un menor tamaño del IAM ( $15\pm 12$  vs  $21\pm 15$ ;  $p=0,05$ ) y menores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad. [109]

Así pues, conjuntamente el GLP-1 nativo y los arGLP-1 producen efectos favorables en pacientes con enfermedad coronaria, efectos inicialmente atribuidos a efectos directos sobre el miocardio. Nuevos hallazgos que ponen en cuestión la expresión del GLP-1R en los cardiomiocitos ventriculares abogan por la hipótesis de que este efecto beneficioso sobre el miocardio podría ser mediado por un proceso independiente del GLP-1R [105].

### **arGLP-1 e insuficiencia cardiaca**

Los prometedores datos experimentales en modelos animales han generado una alta expectativa sobre el posible beneficio de los arGLP-1 en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca. Los metaanálisis de los ensayos de desarrollo clínico, fase II/III, de exenatida, liraglutida, albiglutida y dulaglutida, han demostrado que no incrementan el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca confirmándose los datos en los ensayos de seguridad cardiovascular que posteriormente revisaremos. En particular, el ensayo con liraglutida, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), mostró una tendencia hacia la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardiaca (-13%,  $p=0,14$ ) en el contexto de una reducción de la muerte cardiovascular y global de los pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. No obstante, están por definir

los mecanismos por los que ciertos arGLP-1 podrían mejorar la función cardíaca [110].

### 3.3. ARTÍCULO 3

“Agonistas del receptor de GLP1, variabilidad glucémica, estrés oxidativo y síndrome coronario agudo” (Anexo A)

#### 3.3.1. METODOLOGÍA

Se condujo una revisión sistemática para identificar la información más relevante sobre agonistas del receptor de GLP-1, variabilidad glucémica, síndrome coronario agudo y estrés oxidativo. Las fuentes investigadas fueron bases de datos de salud-ciencia (*Medline*, *Scopus*, etc.), librerías electrónicas (*Science Direct*), revistas electrónicas (PubMed) que contienen textos con referencias bibliográficas, *abstracts* o textos completos, diccionarios y enciclopedias de salud-ciencia (*MedlinePlus*).

Se realizó una búsqueda extensa haciendo uso de los *thesaurus* de las bases de datos y una combinación complementaria de los términos de búsqueda (“agonista del receptor de GLP1”, “variabilidad glucémica”, “síndrome coronario agudo” y “estrés oxidativo”). Se revisaron más de 150 resúmenes y textos completos. No se utilizaron restricciones lingüísticas, pero se dio preferencia a los artículos en lengua inglesa y castellana. No se restringió la búsqueda por fecha, pero se dio prioridad a aquellos artículos publicados en los últimos nueve años (2010-2019). Aquellos artículos o revisiones consideradas de referencia se incluyeron independientemente de la fecha de publicación.

#### 3.3.2. RESULTADOS

##### 3.3.2.1. La Variabilidad Glucémica como factor de riesgo cardiovascular en el paciente con cardiopatía isquémica

No sólo la hipoglucemia y la hiperglucemia pueden afectar negativamente al paciente DM con cardiopatía isquémica, este efecto deletéreo puede

extenderse también a la variabilidad glucémica (VG). La VG es generalmente definida por la medición de las fluctuaciones glucémicas en un periodo de tiempo. Esta definición incluye dos grados de medición: la VG a corto plazo y la VG a largo plazo [29,30,31].

Hoy en día, aún existe una importante controversia de la VG como factor predictor de complicaciones cardiovasculares. En el ámbito hospitalario, estudios han demostrado que la VG es un factor de riesgo para una estancia hospitalaria más larga. La mortalidad a corto y a largo plazo también parece incrementarse en aquellos pacientes con mayor VG independientemente de que sean o no DM. Pero la VG no es sólo un factor de riesgo durante la hospitalización, Su y cols describieron que una alta VG (medida con MAGE) al ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio (IAM) se asociaba a padecer en los siguientes 12 meses un evento cardiovascular mayor (MACE). Se objetivó una mayor mortalidad cardiaca en aquellos pacientes con MAGE más elevado en comparación con aquellos pacientes con MAGE < 70 mg/dL (8.9 vs. 2.1%; P = 0.02). Este estudio demostró que aquellos pacientes que presentaban un MAGE elevado al ingreso tenían por lo tanto un mayor riesgo de desarrollar MACE. MAGE era pues, un predictor sólido e independiente de desarrollo de MACE. Esta observación, sin embargo, no pudo demostrarse con otros parámetros como los niveles de HbA1c [111].

La VG se ha correlacionado también con complicaciones macrovasculares mayores tales como la gravedad del síndrome coronario agudo [112]. La VG en pacientes con SCA demostró de nuevo ser un potente factor de riesgo de MACE a medio plazo. De nuevo, la VG fue el factor predictor independiente más potente en esta población.

Recientemente Gerbaud y cols han realizado un estudio piloto en “vida real” en el que evaluaron de forma consecutiva a todos los sujetos hospitalizados



con síndrome coronario agudo y diabetes. En este estudio exploraron la asociación entre VG y otros parámetros ya consolidados como factores de riesgo en pacientes con DM y SCA. Los resultados demostraron que la VG medida con desviación estándar (DE) fue el mejor predictor de riesgo de MACE a medio plazo en estos pacientes [113].

Destacaba que el OR para VG > 48 mg/dL era superior a una fracción de eyección ventricular izquierda reducida o a una puntuación elevada en el Syntax Score, dos parámetros cardiovasculares reconocidos como predictores de MACE. VG también parece mejor factor predictor de riesgo que el *Global Registry of Acute Coronary Events score (GRACE score)* en sujetos con DM y SCA.

Otros grupos han encontrado una inquietante asociación entre la VG y la vulnerabilidad de la placa coronaria. Teraguchi y cols demostraron que los pacientes con IAM y mayor MAGE tenían una mayor predisposición a tener una ruptura de la placa coronaria de las lesiones establecidas en comparación con aquellos que tenían un menor MAGE. Este estudio evidenció por lo tanto que un MAGE elevado se asocia con un incremento en las lesiones establecidas de la vulnerabilidad de la placa [114,115]. Por otra parte, Gohbara y cols demostraron que la medición del MAGE de forma temprana en el primer episodio de SCA identifica a sujetos con una fina capa de fibroateroma en la placa no-culpable y una estenosis leve-moderada en el vaso no culpable. La evaluación del MAGE podría, por lo tanto, identificar a un grupo de sujetos que podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo para prevenir la recurrencia del SCA [116].

Otro estudio investigó el impacto clínico de la VG (medida mediante CGMS) en la remodelación del ventrículo izquierdo y en el tamaño del infarto a los 7 meses del ingreso mediante la realización de una RM cardíaca. Todos los

pacientes presentaron un primer infarto con elevación del ST. El estudio no encontró correlación con el tamaño del infarto, sin embargo, la principal conclusión del estudio fue que el MAGE determinado por CGMS fue un factor independiente de riesgo del remodelado ventricular izquierdo en la fase crónica del primer IAM con elevación del ST [117].

Se han realizado múltiples ensayos que no han demostrado beneficio del control glucémico en la fase aguda del infarto de miocardio. Sin embargo, la VG a corto plazo podría convertirse en el objetivo del manejo de la diabetes en la fase aguda del SCA. Recientemente el estudio LEADER demostró una reducción del MACE con el uso de liraglutida versus placebo en pacientes con DM 2 y alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se han realizado estudios que evalúen el efecto de reducir la VG a corto plazo en la fase aguda del IAM [113].

#### 3.3.2.2. Estrés oxidativo y síndrome coronario agudo

Una elevada producción de especies oxígeno reactivas (ROS) y un incremento en el estrés oxidativo conduce a una disfunción vascular. El estrés oxidativo es, por lo tanto, la piedra angular para la existencia y el desarrollo de la aterosclerosis [118].

En un ambiente de estrés oxidativo, los macrófagos se encuentran cargados con LDL oxidados y otros lípidos que conlleva al acúmulo de células espumosas y estrías grasas [119]. Estos macrófagos generan más ROS mediante la puesta en marcha de la cadena de reacción de radicales y produciendo múltiples factores de crecimiento que conducen al desarrollo de la aterosclerosis [120]. Es universalmente aceptado que la existencia de estrés oxidativo junto con un desequilibrio entre ROS y antioxidantes promueve un aumento de la vulnerabilidad en placa de ateroma y la enfermedad arterial coronaria [10].

La asociación entre estrés oxidativo y aterosclerosis parece establecida. Sin embargo, la asociación entre la complejidad de las lesiones del SCA y la intensidad del episodio, es menos clara. Turan et al estudiaron esta asociación y concluyeron que los marcadores de estrés oxidativo ofrecen la oportunidad de estimar la intensidad del SCA bioquímicamente. Sin embargo, los marcadores de estrés oxidativo no pueden ser considerados útiles como biomarcadores cuando se evalúan la complejidad de las lesiones coronarias en pacientes con SCA [121].

La diabetes, por lo tanto, contribuiría en estos pacientes añadiendo una regulación al alza de ROS, lo cual conllevaría a una inducción de la inflamación, daño endotelial y muerte celular por apoptosis [112].

### 3.3.2.3. Variabilidad glucémica y estrés oxidativo

El estrés oxidativo juega un importante papel en el desarrollo y progresión de las complicaciones de la diabetes. Hay diversos marcadores de estrés oxidativo pero en el caso de la diabetes la 8-iso-prostaglandina F2a (8-iso-PGF2a) y 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) resultan especialmente útiles. 8-iso-PGF2a es uno de los productos principales que resulta de la peroxidación de los ácidos grasos insaturados y resulta pronóstico de estrés oxidativo. 8-OHdG ha sido utilizado frecuentemente como marcador oxidativo de daño en el DNA [121].

El estrés oxidativo contribuye al desarrollo y progresión de las complicaciones de la diabetes porque la VG induce disfunción endotelial a través del estrés oxidativo [122,123,124]. Por lo tanto, la activación del estrés oxidativo podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones diabéticas. Uno de los primeros grupos que exploró este efecto en humanos de la VG en la función endotelial y la posible implicación del estrés oxidativo y las complicaciones diabéticas fue la de Ceriello y cols. Este fue el primer estudio

que determinó que las fluctuaciones glucémicas estaban asociadas con un impacto negativo sobre la función endotelial. En este caso, se demostró que en humanos el impacto de la VG era peor que el de la hiperglucemia crónica. Las fluctuaciones glucémicas eran seguidas de un incremento en los niveles de 8-iso PGF2  $\alpha$  y excreción de nitrotirosina. Adicionalmente, nitrotirosina y 8-iso PGF2  $\alpha$  son dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular establecidos [54].

Un estudio realizado previamente ya describió la asociación entre estrés oxidativo y VG diaria. Monnier y cols demostraron que la VG medida por MAGE tenía un efecto más directo sobre el estrés oxidativo que la propia hiperglucemia crónica. Cuando la excreción urinaria de 8-iso PGF2 $\alpha$  se encontraba elevada se evaluó la correlación con diferentes parámetros de control glucémico, y la correlación más sólida se encontró con MAGE ( $r = 0.86$ ;  $P < 0.001$ ). No se observó sin embargo correlación con parámetros habituales tales como: insulinemia en ayunas, HbA1c, glucemia en ayunas y concentraciones medias de glucemia. Además, demostraron que el control de la VG afectaba directamente reduciendo los niveles de estrés oxidativo [125].

Otro grupo estudió la relación entre el estrés oxidativo y la VG en pacientes con DM 2. En él se demostró que el estrés oxidativo no sólo se asociaba con la VG intradía sino también con la variabilidad interdía en el paciente con DM 2 [126].

En 2018 se diseñó un estudio para determinar qué parámetros de VG y de control glucémico contribuían a la reducción o aumento de las especies oxígeno-reactivas mediante el uso de la prueba d-ROMs. D-ROMs es una prueba que incluye aquellos marcadores más representativos de estrés oxidativo en los pacientes con DM 2. La reducción del estrés oxidativo no sólo se demostró cuando existía una mejoría de la hiperglucemia media (medida

con HbA1c o glucemia plasmática media) sino que también se objetivó con la glucemia en ayunas y la VG (medida por MODD, MAGE y AUCPP). Además, este estudio identificó a la glucemia en ayunas, MAGE y MODD como los principales determinantes de estrés oxidativo [127].

Añadido a lo previamente descrito, Quagliaro y cols. objetivaron que la hiperglucemia intermitente induce un mayor grado de apoptosis en las células endoteliales que la hiperglucemia mantenida [128,129].

Todos estos resultados sugieren que la VG juega un importante papel en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la disfunción del metabolismo glucémico y el estrés oxidativo.

#### 3.3.2.4. Agonista del receptor de GLP-1 y variabilidad glucémica

En cuanto a estudios que exploren la VG con los agonistas del receptor de GLP 1, existen dos estudios aleatorizados. El FLAT-SUGAR y el AWARD 4 estudiaron el efecto de la combinación de una insulina basal con un agonista del receptor de GLP 1 tanto en el ambiente hiperglucémico como sobre la VG.

El FLAT-SUGAR fue un ensayo de 26 semanas de seguimiento en el que los pacientes eran aleatorizados a un régimen basal-bolo o a insulina basal en combinación con exenatida diaria cada 12 horas. Los pacientes en el grupo con exenatida presentaron una menor VG a corto plazo en comparación con aquellos en régimen basal-bolo. La VG se midió mediante el CoV. Al inicio del estudio era de 30,3% para aquellos con régimen basal-bolo y 31,9% en aquellos con exenatida, tras las 26 semanas se redujo en -2,4% en aquellos pacientes con exenatida ( $p=0,047$ ). No se encontraron diferencias entre los grupos en la HbA1c al final del estudio [53].

En un subestudio del AWARD 4 de 26 semanas de seguimiento que posteriormente se aumentó a 52 semanas, la VG inter-día se redujo de forma

significativa en el grupo en tratamiento con dulaglutida e insulina lispro en comparación con aquellos en régimen basal-bolo. La desviación estándar (DE), medida de VG, se redujo de forma significativa con dulaglutida 1,5 mg versus insulina glargina ( $p < 0,05$ ) [54].

Hay que destacar el hecho de que en ambos estudios se redujo la VG en aquellos grupos en tratamiento con GLP 1, sin embargo, la HbA1c fue similar en ambos grupos terapéuticos.

En el estudio DUAL I, los autores estudiaron las fluctuaciones de la glucemia en la combinación de insulina degludec y liraglutida (IDegLira) en comparación con sus componentes por separado. Se observaron un número significativamente menor de fluctuaciones en aquellos pacientes con IDegLira en comparación con aquellos en tratamiento únicamente con insulina degludec. Además, aquellos pacientes en tratamiento con liraglutida se comportaron de forma similar, en cuanto a VG, a la cohorte en tratamiento con insulina degludec [55].

#### 3.3.2.5. Agonistas del receptor de GLP-1 y estrés oxidativo

El GLP 1 se libera de forma regular por las células L del intestino. GLP 1 tiene múltiples funciones biológicas. A parte de las funciones sobre las células beta pancreáticas, varios estudios han demostrado que GLP 1 tiene propiedades antioxidantes y efectos beneficiosos a nivel cardiovascular [131].

Hay evidencias crecientes que los productos de glicosilación avanzada (AGE) y su receptor (RAGE) juegan un papel importante en el desarrollo de las complicaciones vasculares de la diabetes. Diversos estudios señalan que GLP 1 ejerce una acción directa en las células endoteliales umbilicales humanas a través de su receptor. De esta forma, podría actuar como anti-inflamatorio reduciendo la expresión de RAGE. Añadido a esto, parece que

GLP 1 podría mejorar el daño celular mediado por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se ha señalado también un efecto antiapoptótico de GLP 1 sobre otras líneas celulares tales como las neuronas, colangiocitos, cardiomiocitos y células beta pancreáticas [132].

El efecto antiinflamatorio y antioxidante ha sido descrito con los agonistas el receptor de GLP 1. Ceriello y cols demostraron un efecto protector de los agonistas del receptor de GLP 1 tanto durante la hiperglucemia como con la hipoglucemia en pacientes con DM 1 [133,134]. Estos resultados sugerían que los efectos de arGLP1 sobre NAD(P)H oxidasa era mediado por la vía cAMP-PKA. De esta forma, los arGLP1 tienen un efecto positivo directo sobre el estrés oxidativo que es independiente de su efecto hipoglucemiante. En este estudio, 17 pacientes recibieron una combinación de insulina y arGLP1 durante 24 semanas. Además, Ceriello y cols describieron efectos adicionales de la combinación de arGLP1 e insulina en hiperglucemia y estrés oxidativo en aquellos pacientes con DM 2. Mientras que las propiedades antioxidantes de la insulina son por reducción en la producción de radicales libres, los arGLP1 actúan aumentando las defensas antioxidantes a nivel intracelular [135]. Estos mecanismos, podrían explicar en parte, la mejoría sobre el estrés oxidativo independiente del metabolismo glucémico que se observa con arGLP1.

#### 3.3.2.6. Agonistas del receptor de GLP-1, variabilidad glucémica y estrés oxidativo

Hay escasos estudios que estudien el impacto de los arGLP1 en la VG a corto plazo y estrés oxidativo.

En una publicación reciente del grupo de Nagaike y cols. se realizó una comparación el efecto de dulaglutida y liraglutida en la VG y estrés oxidativo. La glucemia en ayunas, media de glucemia, MAGE, MODD, CoV e

hipoglucemia fue similar en ambos grupos. El estrés oxidativo medido por la prueba d-ROMs y la función endotelial medida por el índice de hiperemia reactiva también resultó similar [136].

Sin embargo, hasta el momento, no existen estudios publicados que comparen arGLP1 con otros tratamientos para la diabetes en cuanto a VG a corto plazo y estrés oxidativo.



### 3.4. ARTÍCULO 4

“Liraglutida reduce la variabilidad glucémica comparado a insulina glargina en los pacientes diabéticos durante la fase aguda del síndrome coronario” (Anexo A)

#### 3.4.1. METODOLOGÍA

Se trata de un artículo sobre un ensayo piloto de 13 pacientes. Es un ensayo clínico a 12 semanas, abierto, prospectivo y aleatorizado con grupos paralelos que evalúa el uso de liraglutida y su impacto en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome coronario agudo durante el ingreso y los 3 meses posteriores tras el alta (12 semanas).

Los pacientes interrumpían su tratamiento previo para la diabetes y eran aleatorizados 1:1 en dos grupos. El grupo 1 fue tratado con liraglutida a una dosis inicial de 0,6 mg/día que se incrementaba a 1,2 mg/día a los 7 días. El tratamiento con liraglutida se administraba subcutáneo y diariamente. El grupo 2 fue tratado con insulina glargina a una dosis inicial de 0,25 UI/kg/día. El tratamiento con insulina glargina se administraba subcutáneo y diariamente. Aquellos pacientes > 70 años y/o valores de creatinina > 2mg/dL comenzaron con una dosis de 0,15 UI/kg/día. Los pacientes de este grupo iniciaban insulina con una dosis total diaria de 0,5 UI/kg/día la cual luego se dividía un 50% en insulina glargina (0,25 UI/kg/día) y el resto de insulina aspart. La dosis de insulina se ajustaba para mantener un objetivo glucémico en ayunas de entre 100-140 mg/dL.

En ambos grupos se realizaron correcciones adicionales de insulina aspart para mantener una glucemia basal < 140 mg/dL y postprandial < 180 mg/dL. Se consideraba fallo terapéutico cuando la media de glucemia diaria > 240 mg/dL o dos medidas consecutivas > 240 mg/dL, en estos casos, el paciente

iniciaría tratamiento con un régimen basal-bolos a una dosis diaria de insulina de 0,5UI/kg/día dividida el 50% en insulina glargina y el 50% en insulina aspart.

La duración total del estudio fue de 12 semanas. Todos los sujetos participaron voluntariamente y firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité ético nacional y se registró en la base de datos de ensayos clínicos europeos (EudraCT) con el número 2014-003298-40. (Anexo C)

### 3.4.2. PROTOCOLO

Al inicio del estudio se realizó historia clínica completa que incluía datos demográficos, historia patológica, recogida de factores de riesgo cardiovascular junto con historia diabetológica completa; además de una exploración física completa. A la inclusión se realizó un análisis de sangre completo que incluía perfil glucometabólico y marcadores de estrés oxidativo. Durante el ingreso hospitalario todos los pacientes fueron equipados con un sensor de monitorización continuo de glucosa (CGMS) (Medtronic, Ipro2®) según disponibilidad y se les monitorizó durante 7 días consecutivos. Los pacientes a su vez se realizaban un número mínimo de 4 autocontroles diarios (Ascensia, Contour XT®).

Los pacientes fueron dados de alta según el tratamiento que les correspondía tras la aleatorización (grupo 1 o grupo 2) y un programa educacional completo. Cada semana el equipo médico contactaba telefónicamente con ellos para optimizar el control glucémico. En el contacto telefónico se comprobaba además la cumplimentación del tratamiento, reacciones adversas, peso, tensión arterial y autocontroles en número de 4 diarios.

A la finalización del ensayo (12 semanas) el paciente acudía a consultas externas para realizar historia clínica completa y examen físico junto con una extracción analítica completa.

### 3.4.3. PACIENTES

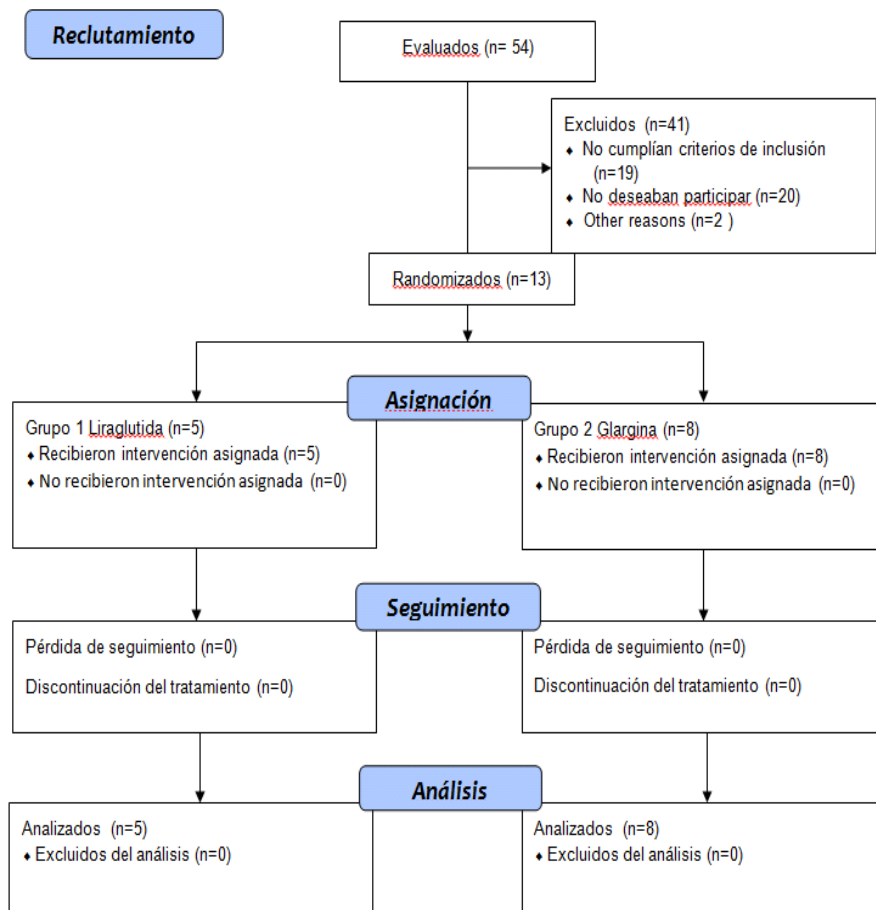
Se estudiaron a los pacientes con DM tipo 2 y síndrome coronario agudo ingresados de manera consecutiva en el Servicio de Cardiología y de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Los criterios de inclusión eran: (i) diabetes tipo 2 en pacientes entre 18-80 años hospitalizados con el diagnóstico de síndrome coronario agudo y una medición de glucemia previa a la aleatorización < 400mg/dL, (ii) pacientes en tratamiento con dieta, agentes no insulínicos en cualquier combinación o dosis diaria de insulina < 0,7UI/kg/día, (iii) pacientes que firmaran el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión incluían: (i) Pacientes con una glucemia previa a la aleatorización > 400 mg/dL, (ii) pacientes con hiperglucemia y HbA1c < 6,5%, (iii) pacientes con antecedentes de cetoacidosis diabética, (iv) pacientes con antecedentes de pancreatitis o enfermedad biliar; (v) pacientes con insuficiencia renal (FG < 30 mL/min) o fallo hepático; (vi) gestación, lactancia o mujeres en edad reproductiva sin tratamiento anticonceptivo; (vii) enfermedad mental; (viii) paciente con enfermedad tiroidea no tratada o inestable; (ix) enfermedad adrenal no tratada o inestable; (x) pacientes con enfermedad renal, hepática o tiroidea según con las especificaciones técnicas de las drogas investigadas.

54 pacientes consecutivos fueron evaluados, 13 de ellos fueron candidatos y aceptaron participar en el ensayo y por lo tanto fueron aleatorizados (Diagrama CONSORT, Figura 3-10).

Figura 3-10: Diagrama CONSORT del estudio realizado



Las características basales de los pacientes a la inclusión y tras 12 semanas se presentan en la Tabla 3-6. La edad media de los pacientes fue 59,5 años, siendo el 92% de ellos varones.

### 3.4.4. RESULTADOS

#### 3.4.4.1. Control glucémico durante la hospitalización

Durante el ingreso hospitalario 12 de los pacientes fueron equipados con un monitor continuo de glucosa (Medtronic, iPRO2®) y fue monitorizado durante 7 días consecutivos. Las variables de VG se expresan en la Tabla 3-7 y Figura 3-11.

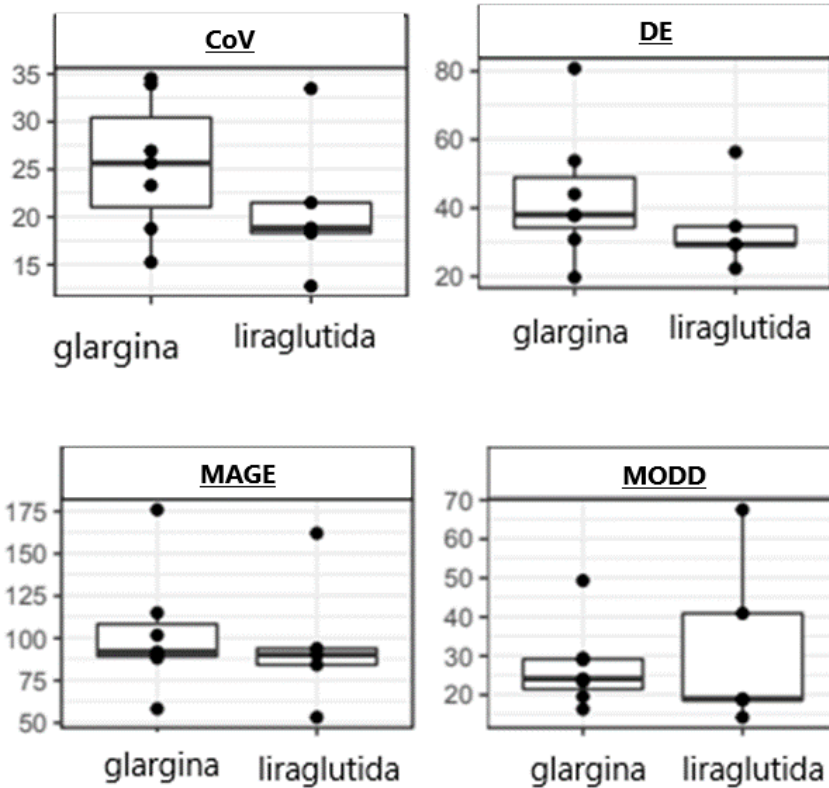
*Tabla 3-6: Características basales de los pacientes a la inclusión y a las 12 semanas.*

	<b>Grupo 1 (Liraglutida) n= 5</b>		<b>Grupo 2 (Glargina) n= 8</b>	
<b>Edad media (años)</b>	53,8		65,2	
<b>Duración de la diabetes (años)</b>	9,2		15	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	Basal (inclusión)	Después (12 sem)	Basal (inclusión)	Después (12 sem)
	196,6 (13,4)	129 (8,7)	165,3 (12)	122 (14,3)
<b>HbA1c (%)</b>	8,48 (0,67)	6,9 (0,3)	7,8 (0,83)	6,5 (0,45)
<b>Peso (kg)</b>	88,8 (4,6)	87,5 (2,4)	81 (5,3)	83,8 (3,2)
<b>IMC (kg/m2)</b>	29,46 (1,2)	28,6 (0,8)	27,9 (1,3)	29 (0,56)
<b>Circunferencia abdominal (cm)</b>	103,6 (2,3)	99,8 (1,6)	109 (2,3)	108,3 (1,4)

Tabla 3-7: Medidas de VG durante la hospitalización

<b>Variables de VG</b>	<b>Grupo 1 Media (DE) Mediana (1er,3er Q) (n=5)</b>	<b>Grupo 2 Media (DE) Mediana (1er,3er Q) (n=7)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Media</b>	164,75 (19,94) 168,42 (155,51,174,84)	166,69 (38,22) 161, (139,03, 181,99)	0,76
<b>Mediana</b>	158,8 (21,26) 153 (151,173)	159,29 (32,46) 157 (136,5, 174)	1
<b>DE</b>	34,37 (13,05) 29,31 (29,29, 34,58)	43,56 (19,53) 38,04 (34,26, 48,92)	0,34
<b>CoV</b>	20,98 (7,68) 18,85 (18,32, 21,5)	25,48 (7,19) 25,65 (21,04, 30,43)	0,27
<b>M100</b>	208,06 (53,06) 216,95 (184,86, 239,2)	211,07 (80,5) 208,37 (159,25, 248)	0,88
<b>MAGE</b>	96,75 (39,89) 90,26 (84,26, 93,95)	103,08 (36,46) 91,97 (89,27, 108,4)	0,53

Figura 3-11: Diagrama de cajas de algunos parámetros de VG durante la hospitalización



Los requerimientos insulínicos medios de ambos grupos para mantener los niveles de glucemia en rango fueron diferentes y variaron a lo largo del ingreso hospitalario en el grupo de liraglutida siendo sus requerimientos progresivamente menores ( $p=0.046$ ) (Tabla 3-8).

Tabla 3-8: Requerimientos insulínicos durante el ingreso

	Día 1 (U/día)	Día 2 (U/día)	Día 3 (U/día)	Día 4 (U/día)	Día 5 (U/día)	Día 6 (U/día)
<b>Grupo 1 (Liraglutida)</b>	4	4,4	3,4	6,8	4	1,6
<b>Grupo 2 (Glargina)</b>	7	8	9,14	9,28	8,42	8

Las hipoglucemias (glucosa < 70 mg/dL) durante la hospitalización fueron infrecuentes, sólo se registraron 2 hipoglucemias en el grupo 2. Ninguna hipoglucemia grave tuvo lugar durante la hospitalización.

#### 3.4.4.2. Control glucémico tras el alta hospitalaria (12 semanas)

El control glucémico a las 12 semanas fue evaluado con HbA1c y la VG a largo plazo con el CoV y la DE obtenidos a partir de los autocontroles glucémicos realizados por los pacientes. La media de autocontroles realizados por los pacientes fue de  $336 \pm 12$  en 12 semanas. Ambos grupos obtuvieron tras las 12 semanas de seguimiento un óptimo control glucometabólico con una HbA1c media de 6,9% en el grupo 1 y de 6,5% en el grupo 2. El grupo 1 obtuvo un descenso de -1,51% respecto a sus valores de HbA1c basales ( $p < 0,001$ ) y el grupo 2 de -1,271 ( $p = 0,045$ ).

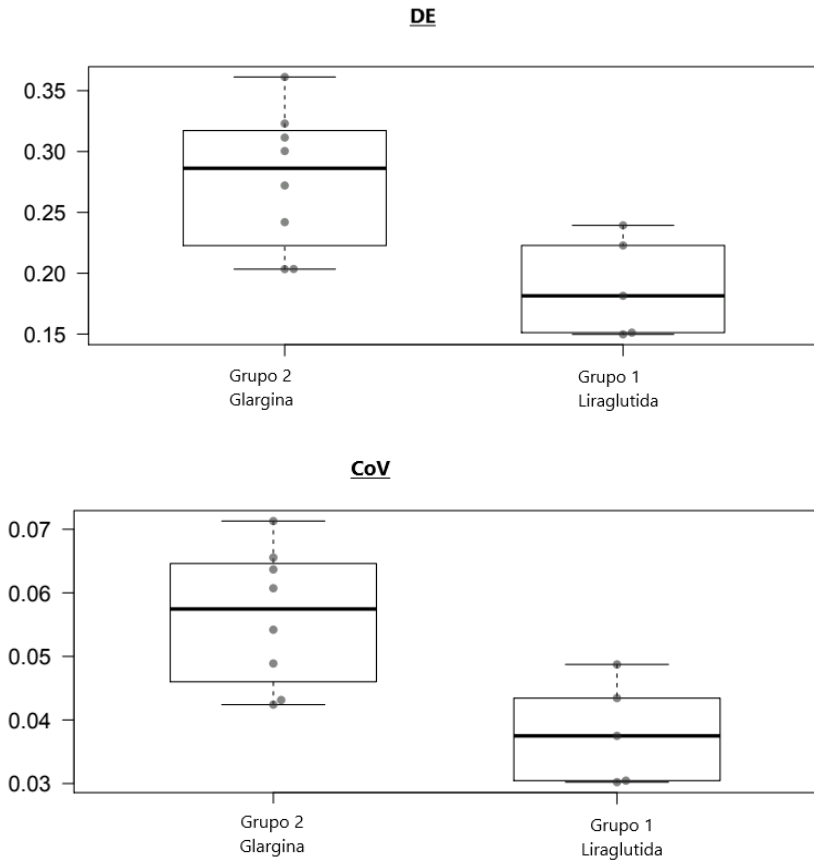
La VG no presentó una distribución normal por lo que fue comparada mediante escala logarítmica. Cuando se evaluó la VG según DE y CoV se observó una disminución de la VG en el grupo de liraglutida tras el seguimiento ( $p = 0,019$ ) (Tabla 3-9, Figura 3-12: Diagrama de cajas de parámetros de VG a las 12 semanas. Los requerimientos insulínicos prandiales diarios fue similar en ambos grupos: grupo 1 0,9 unidades diarias frente al grupo 2 2,2 unidades diarias.



Tabla 3-9: Variables de VG a las 12 semanas del ingreso

<b>Variables VG</b>	<b>Grupo 1 Media (DE) Mediana (1er,3er Q) (n=5)</b>	<b>Grupo 2 Media (DE) Mediana (1er,3er Q) (n=8)</b>
<b>Media (mg/dL)</b>	146,14 (17,09) 139,85 (138,32, 150,85)	142,65 (17,37) 145,37 (135,6, 149,89)
<b>Mediana (mg/dL)</b>	143,6 (18,19) 138 (132, 150)	137,81 (16,07) 138 (129,75, 146)
<b>SD (mg/dL)</b>	28,6 (7,89) 24,11 (23,33, 35,91)	40,38 (12,09) 42,62 (32,3, 48,38)
<b>CoV (%)</b>	19 (4) 19 (15, 22)	28 (6) 29 (23, 33)
<b>A1c (%)</b>	6,9 (0,85) 6,65 (6,35, 7,2)	6,49 (0,92) 6,2 (5,75, 7,05)

Figura 3-12: Diagrama de cajas de parámetros de VG a las 12 semanas



Los autocontroles glucémicos fueron analizados con el fin de estudiar si existían diferencias en función del momento del día. En su mayor parte, las diferencias se observan en la tendencia en los valores de glucemia a lo largo del día. Los pacientes del grupo 2 (glargina) presentan valores de glucemia más bajos en ayunas con un incremento progresivo de los mismos a lo largo del día; por otra parte, los pacientes del grupo 1 (liraglutida) presentan sus valores más altos en ayunas con un descenso progresivo a lo largo del día. Estas diferencias en cuanto a las tendencias de glucemia a lo largo del día en

función del tratamiento, resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (Figura 3-13).

Las hipoglucemias durante las 12 semanas de seguimiento fueron infrecuentes. Se registraron un total de 17 episodios. El grupo 2 tuvo un total de 16 y el grupo 1 sólo registró 1 ( $p = 0.065$ ) (Figura 3-14).

*Figura 3-13: Diferencias de la glucemia a lo largo del día*

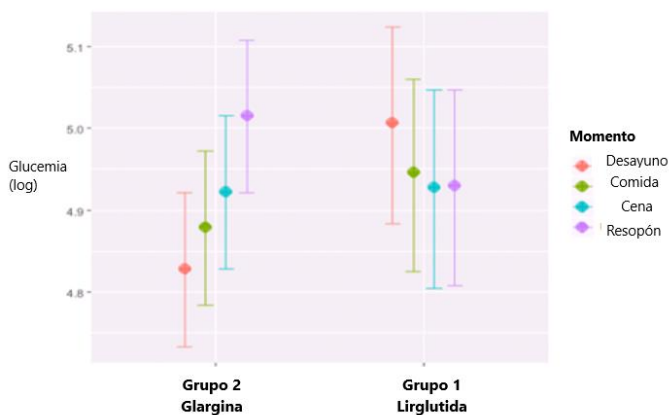
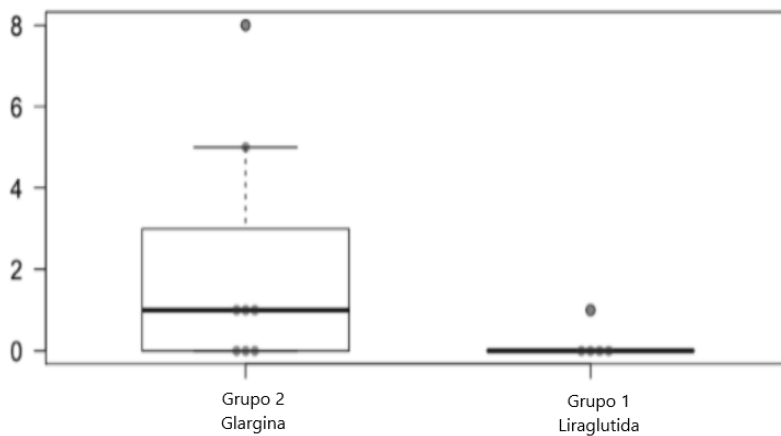


Figura 3-14: Diagrama de cajas de los episodios de hipoglucemia durante seguimiento



## **4. DISCUSIÓN**



---

## 4. DISCUSIÓN

---

Estos trabajos muestran la alta prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con SCA, y ponen de manifiesto la importancia de explorar nuevos tratamientos, en concreto los agonistas del receptor de GLP 1, para optimizar el control glucémico durante la hospitalización por su efecto más allá del control glucémico, con beneficio sobre la VG a corto plazo y el estrés oxidativo; y a largo plazo por sus efectos sobre la enfermedad cardiovascular.

### 4.1. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN EL PACIENTE CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO: ESTUDIO DE VARIABLES DE INTERÉS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

#### 4.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS: PREVALENCIA DE ANORMALIDADES GLUCÉMICAS EN EL PACIENTE CON SCA

La prevalencia mundial de diabetes según la IDF se estimó en 415 millones de habitantes durante el año 2015 [1]. En España el estudio Di@bet.es concluyó que el 13,8% de los españoles padecía diabetes tipo 2 (DM2), (5,3 millones de habitantes) de los cuales un 43% no estaba diagnosticada [3]. En concreto, la prevalencia en la Comunidad Valencia se estimó en el “Estudio Valencia” realizado por la Generalitat Valenciana. Según los datos de este estudio se estimó que la prevalencia de diabetes en adultos es del 14,2% de los cuales un 45,8% desconocen padecer la enfermedad [137].

La prevalencia de anormalidades glucémica es, sin embargo, mucho más elevada en el paciente hospitalizado por SCA. En la muestra de pacientes recogida en el presente estudio la prevalencia de anormalidades glucémicas fue considerable (Artículo 1). Más de la mitad de la muestra presentaban al final del estudio un diagnóstico de diabetes tipo 2 (60%) y hasta un 17% presentaban una DM no conocida previamente al ingreso. Al realizar la

comparación de prevalencias entre el presente estudio y el Estudio Burriana (disponible en ese momento) para una distribución de edad similar se obtuvo que la prevalencia de diabetes (tanto conocida como desconocida) en los pacientes coronarios fue mucho mayor que la detectada en una muestra de población similar [138]. En un estudio posterior como fue el Estudio Valencia, la prevalencia de diabetes para ese rango de edad también fue mucho menor, siendo de aproximadamente un 30% en las mujeres y de un 40% en hombres [137].

De esta forma, tras realizar, el estudio comparativo de prevalencias en un estudio de una misma región se puede afirmar que la prevalencia de anomalías glucémicas en el paciente con SCA era mayor al de la población general. Por otra parte, se compararon las prevalencias obtenidas con las halladas en estudios realizados con metodología y tamaño muestral similar. Esta comparación tenía como objetivo demostrar que las prevalencias halladas en el presente estudio no eran diferentes a las previamente descritas. Las prevalencias descritas en ese momento oscilaban entre 27-31% para el diagnóstico de DM y 30-37% para la intolerancia hidrocarbonada. La encontrada en el presente estudio era de 29% para nuevos DM y 29% para intolerancia hidrocarbonada. Es decir, se concluye que las prevalencias descritas en el estudio no eran diferentes a las previamente descritas [11,20].

#### 4.1.2. GRADO DE CONTROL METABÓLICO DE LOS PACIENTES CON DIABETES AL INGRESO

Para el tratamiento integral del paciente con diabetes es imprescindible la estratificación del riesgo teniendo en cuenta entidades nosológicas que coexisten con la DM. Según las recomendaciones, por el mayor riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con diabetes, se recomienda un estricto control de diversas de estas entidades que son potenciales factores de riesgo cardiovascular incluido el control glucémico.



En el último consenso de la ADA 2019 [2], las recomendaciones generales son:

- Hemoglobina glicosilada < 7%
- Tensión arterial < 130/80 mmHg
- LDL colesterol < 70 mg/dL
- Triglicéridos < 150 mg/dL; HDL > 40 mg/dL en hombres y mayor de 50 mg/dL en mujeres

En cuanto a los diabéticos recogidos en la presente muestra se estudiaron estas cinco variables para ver el grado de control metabólico que tenían al ingreso

El buen control glucémico del paciente con DM es esencial, ya en el estudio UKPDS, se observó que, por cada reducción de un punto de hemoglobina glicosilada, existía una evidente disminución de infartos agudos de miocardio y de muertes por otros eventos cardiovasculares [139]. El control glucémico adquiere mayor importancia en pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo. En estos casos las concentraciones de glucemia en el momento del ingreso por SCA tienen una fuerte correlación con la morbilidad a corto plazo. Las concentraciones altas de glucemia en personas diabéticas al ingreso por SCA son altamente predictivas de resultados desfavorables tanto en el hospital como a largo plazo [140,141].

En cuanto al control glucémico al ingreso de la muestra estudiada (Artículo 1) se observó que la glucemia media en ayunas era de 176 (61,9) mg/dL y la HbA1c que presentaban era de 8,1(1,6) %. Sin duda, el control glucémico de los pacientes distaba mucho del considerado como ideal.

Aparte del control glucémico, el paciente con diabetes debe llevar un estricto control de otros factores tales como la dislipemia. Aunque en general las

concentraciones de colesterol total y HDL-c en pacientes con DM tipo 2 son similares a las de los pacientes sin diabetes, constituyen importantes factores de riesgo cardiovascular. Los datos observacionales derivados del estudio UKPDS demostraron que un aumento de 38 mg/dL en los niveles de LDL-c se asoció con un aumento de hasta el 57% de eventos cardiovasculares mayores en pacientes DM [139]. El HDL-c constituyó también un importante factor protector en este estudio, de forma que un aumento en los niveles de 4 mg/dL se asoció con una reducción del 5 % de acontecimientos cardiovasculares [7, 142,143]. En otro gran metaanálisis realizado se objetivó que concentraciones altas de triglicéridos y bajas de HDL-c tuvieron relación significativa con todos los eventos de enfermedad coronaria de pacientes con DM tipo 2 en un periodo de seguimiento de 7 años [144].

En cuanto a los resultados de la dislipemia en los pacientes con diabetes del estudio, llama la atención el hecho de los niveles de LDL colesterol y triglicéridos se encontraban en su mayoría en niveles bastante aceptables. Los niveles medios de LDL-colesterol se encontraban por debajo de 100 mg/dL (niveles recomendados en el momento de la publicación), sin embargo, en la mayoría según las últimas recomendaciones deberían encontrarse por debajo de 70 mg/dL. Los niveles de trigliceridemia rondaban los niveles recomendados encontrándose la media en 154 mg/dL. Este control de la dislipemia se explica fundamentalmente por el hecho de que la mayoría de ellos se encontraba en tratamiento hipolipemiante. Los niveles de HDL-c se encontraban sin embargo por debajo de las recomendaciones en este tipo de pacientes.

Por otra parte, la tensión arterial media se encontraba en niveles superiores a los recomendados, a pesar de encontrarse muchos de ellos medicados para el control de la misma.

La obesidad, por otra parte, además de ser uno de los principales problemas de salud pública a los que se enfrenta la sociedad actual, va ligada muy estrechamente a la diabetes. De la muestra de diabéticos estudiada destaca que la prevalencia de sobrepeso en la totalidad fue elevada, presentando un IMC medio de 28,5 (3,9) kg/m<sup>2</sup>.

A pesar de que el control de los niveles de LDL-c y triglicéridos fuese aceptable, otros de los factores asociados al síndrome metabólico tales como el HDL-c o la obesidad no se encontraban adecuadamente controlados en nuestra muestra. Ello es de vital importancia ya que en estudios anteriores se ha descrito que los factores que constituyen el síndrome metabólico son predictores independientes de riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2, siendo por tanto imprescindible el abordaje multifactorial en estos pacientes [145].

#### 4.1.3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN CON SCA AL INGRESO Y FACTORES DE RIESGO

Los pacientes con SCA recogidos de forma consecutiva en el Artículo 1 se clasificaron inicialmente a los pacientes según glucemia basal e historia previa en DM y No DM, éste último grupo incluía pacientes con glucemia basal alterada y normoglucémicos.

Se realizó la comparación de estos tres grupos con el fin de estudiar las posibles diferencias existentes ya al ingreso en cuanto a factores de riesgo asociados, insulín-resistencia, etc.

Cuando se comparó al grupo de DM con el de no DM se observaron diferencias demográficas en cuanto a la edad en la que tuvo lugar el episodio coronario siendo mayor en grupo de pacientes diabéticos previamente conocidos. En cuanto a la dislipemia llama la atención que la diferencia entre

estos grupos se encuentra a favor de un mejor control lipídico en el grupo de DM. El grupo con DM mostraba niveles de LDL colesterol en el rango considerado como el deseable en los pacientes DM por la ADA 2019 [2] (LDL-colesterol medio 83 mg/dL frente a los no DM 114 mg/dL). Dicha diferencia es probablemente debida al mayor tratamiento hipolipemiante en los pacientes DM. Ésta diferencia resultó significativa y además posee interesantes consideraciones clínicas ya que estos niveles de LDL en la población no DM no se considerarían fuera del rango ideal, pero al presentar este grupo una elevada prevalencia de diabetes no conocida o intolerancia hidrocabonada adquiere nuevas dimensiones.

Sin embargo, no se hallaron diferencias en los niveles de HDL-c encontrándose valores medios por debajo de 40 mg/dL en todos los subgrupos, señalando por lo tanto un importante factor predictor de riesgo cardiovascular.

Cuando se compararon los dos grupos de no-DM entre sí, es decir glucemia basal alterada con normoglucemia, se observaron diferencias en parámetros propios de una mayor insulín-resistencia a favor de los primeros. De todas las variables analizadas destacaba un aumento del HOMA-IR en estadios de glucemia basal alterada, que aún sin ser valores patológicos, se mostraron estadísticamente significativos. Además, tanto el mayor sobrepeso como el nivel de triglicéridos, fueron diferentes entre ambos grupos.

La posibilidad al ingreso de poder identificar a pacientes con resistencia a la insulina es un factor clave para decidir en estos pacientes una orientación terapéutica adecuada de la diabetes y del resto de factores cardiovasculares.

#### 4.1.4. PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ANORMALIDADES GLUCÉMICAS EN EL PACIENTE CON SCA

La regulación anormal de la glucemia tiene serias implicaciones pronósticas en el paciente con síndrome coronario agudo. La diabetes establecida se asocia con peor pronóstico tras un IAM, y evidencias recientes enfatizan que el aumento de riesgo aparece con niveles glucémicos por debajo de los considerados en rango diabético. Las anomalías glucémicas son, además, sustancialmente más frecuentes en los pacientes con IAM o con angina estable. La nueva detección de tolerancia alterada a la glucosa en estos pacientes ha sido considerada como un potente factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular tras un IAM. Todo esto hace que la correcta categorización de las anomalías glucémicas en estos pacientes sea prioritaria [15].

Sin embargo, hasta 2012, la manera en la que se debía realizar el cribaje de estas anomalías no estaba definida, existiendo claras discrepancias entre la OMS y la ADA. La ADA se basaba en la detección de las mismas mediante la glucemia en ayunas (valores que se descendieron a  $>100$  mg/ dL desde 2004) y la OMS se basaba en la realización de la SOG [16,17]. Ello ha hecho que la hipótesis de muchos de los estudios fuera investigar si la SOG es necesaria para la apropiada categorización de anomalías glucémicas en este subgrupo poblacional de pacientes.

Uno de los objetivos del estudio (Artículo 1) fue estudiar la capacidad de la sobrecarga oral de glucosa para la apropiada clasificación de la muestra de pacientes seleccionados.

De los 61 (n=54 excluyendo pérdidas) pacientes que al ingreso no conocían por historia clínica que padecían DM, se diagnosticaron a los 3 meses 16 nuevos DM (29%), 16 pacientes con IHC (29%) y 22 como normoglucémicos.

De los 16 nuevos diabéticos, sólo 5 se hubieran diagnosticado mediante la utilización de glucemia basal. Ello implica una infraestimación de diabetes de un 69%. De los pacientes con intolerancia hidrocarbonada, sólo 9 presentaban GBA al ingreso (según criterios de la ADA 2004) de forma que un 56% hubieran sido clasificados como normoglucémicos.

A pesar de que los datos descriptivos parecen mostrar a simple vista una mayor rentabilidad diagnóstica a favor de la SOG, se realizó un estudio comparativo entre la habilidad de la glucemia en ayunas y la SOG para detectar estas anormalidades. El estudio comparativo mostró una clara superioridad de la SOG para la apropiada clasificación de los pacientes frente a la glucemia basal ( $p < 0.001$ ). De esta forma podíamos aceptar en el presente estudio que la rentabilidad diagnóstica de la SOG para la detección de anormalidades glucémicas es superior a la de la glucemia basal.

Estudios realizados anteriormente obtenían resultados muy similares. La subestimación descrita de DM utilizando los criterios de glucemia basal de la ADA 2004 rondaría un 29% y un 57% de IHC. Si los criterios utilizados fueran los de 1997 la infraestimación descrita sería mucho mayor (45 % DM, 73% IHC). A pesar de que los criterios de la ADA 2004 disminuían el número de falsos negativos, parecía existir un acuerdo general en que la SOG es probablemente el *gold standard* para la apropiada clasificación de los trastornos glucémicos de forma que en los consensos Sociedad Española de Cardiología (SEC) fue considerada la prueba de elección.

Aunque la rentabilidad de la SOG como prueba diagnóstica de las anormalidades glucémicas parecía clara, existían importantes limitaciones económicas, sociales y sanitarias que hacían dificultosa la generalización de esta prueba a todos los pacientes con SCA. Además, existía el añadido de la incertidumbre sobre el momento más apropiado para su realización. Desde la

incorporación en 2012 de la HbA1c como criterio diagnóstico se facilitó enormemente el diagnóstico de la misma en el paciente hospitalizado por SCA. Los valores de HbA1c no se influyen por los momentos de estrés y no requieren extracción en ayunas.

En su momento, ante las limitaciones de la SOG, el estudio de variables útiles y frecuentemente solicitadas en la práctica clínica como predictores de pacientes en riesgo y, por tanto, a los que realizar la SOG se convirtió en una aproximación alternativa interesante.

#### 4.1.5. ESTUDIO DE OTRAS VARIABLES ÚTILES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN DE ANORMALIDADES GLUCÉMICAS

Debido a las limitaciones prácticas de la SOG el estudio de factores predictores de riesgo en esta subpoblación de pacientes para el desarrollo de diabetes se convirtió en uno de los objetivos de muchos estudios, incluido el presente.

El desarrollo de scores para predecir el desarrollo de diabetes en la población general se ha descrito como una herramienta de utilidad en este tipo de pacientes. Algunos de estos scores se basan en factores de riesgo tradicionalmente asociados a la DM tales como edad, índice de masa corporal, historia familiar. Otros, además de los mencionados consideran los valores lipídicos. La realización de un score que pueda ser considerado por la comunidad científica como herramienta útil para el objetivo deseado se basa en la reproducibilidad, coste y exactitud del mismo. Dentro de los scores considerados como más útiles en este ámbito cabría destacar: *American Diabetes Association Risk Tools (ADA)*, *Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)*, *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*

*Risk Score, and Study to Prevent Non-Insulin Dependents Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) [146].*

En los pacientes con síndrome coronario agudo diversas características demográficas, clínicas y analíticas presentes en estos scores han sido estudiadas para determinar factores potenciales de riesgo para el desarrollo de anomalías glucémicas. Dentro de las variables analíticas, la glucemia basal y la glucemia al ingreso han sido consideradas por muchos como los mejores parámetros para discriminar la presencia de diabetes. Sin embargo, debido a la limitada sensibilidad y especificidad de ambas, otras como los valores de fructosamina (útil como marcador de glucemia posprandial), HbA1c, HDL-c, circunferencia de cintura, insulina, PCR o lípidos han sido consideradas. La presencia de estos factores de riesgo potenciales (demográficos, clínicos, analíticos) tendría como finalidad seleccionar de entre estos pacientes una subpoblación con mayor riesgo de desarrollar anomalías glucémicas.

Tras la revisión de muchos de estos estudios se seleccionaron algunas de estas variables (demográficas, clínicas, analíticas) para establecer su potencial como factores predictores de anomalías glucémicas a los 3 meses del alta hospitalaria en la muestra analizada.

Las primeras variables analizadas fueron la glucemia basal de las primeras 24 horas del ingreso y los valores de hemoglobina glicosilada. En el presente estudio ambas variables (glucemia > 100 mg/dL y HbA1c > 5,5 %) presentaron una correlación positiva como predictoras de anomalías glucémicas a los 3 meses.

La glucemia basal alterada ha sido frecuentemente estudiada como marcador de riesgo del desarrollo de anomalías glucémicas. Aunque la SOG se ha considerado como una prueba irremplazable, es decir como el *gold standard*



de la clasificación de las anomalías glucémicas, la glucemia basal ha sido descrita por algunos como el parámetro más efectivo para predecir las excursiones glucémicas posprandiales y el mejor criterio para discriminar la diabetes y otras anomalías glucémicas de la normal tolerancia a la glucosa. Además, una glucemia basal alterada al ingreso en pacientes con IAM se ha asociado con una mayor predisposición a desarrollar DM a corto plazo en pacientes con intolerancia hidrogenocarbónica tras la realización de la SOG [15,18,19].

Así, la glucemia basal ha sido descrita como una de las variables más importantes al ingreso para la categorización glucometabólica de los pacientes. Además, tras la introducción de los nuevos valores de glucemia basal alterada, la rentabilidad de la glucemia basal ha mejorado exponencialmente. Sin embargo, aún con la mejoría de la rentabilidad y la ayuda que supone para la clasificación glucometabólica, importantes anomalías glucémicas serían infradiagnosticadas si fuera el único parámetro valorado.

En el presente estudio la glucemia basal presenta una importante correlación con las anomalías detectadas a los 3 meses del ingreso. Por lo tanto, se presenta como una variable útil para la categorización glucometabólica. De hecho, según la clasificación inicial, permite diferenciar a un subgrupo de individuos con una tendencia a la resistencia a la insulina.

La HbA1c es un parámetro útil en la práctica clínica para el control metabólico de los pacientes diabéticos ya que nos indica una media de glucemia de los meses previos además de las implicaciones pronósticas que suponen valores elevados. Por ello, ha sido otro de los parámetros utilizados como predictor de riesgo de desarrollo de diabetes en este subgrupo de pacientes. Se ha descrito que pacientes con intolerancia hidrogenocarbónica o diabetes

determinada por SOG en el momento del alta hospitalaria presentaban inicialmente valores de hemoglobina glicosilada significativamente más elevada.

En el presente estudio la hemoglobina glicosilada por encima de valores de los considerados como normales por nuestro laboratorio ( $< 5,5\%$ ) se presentaron con mayor frecuencia en aquellos pacientes que posteriormente presentaron diabetes o intolerancia hidrocabonada y presentó una correlación significativa con los resultados de la SOG presentando una alta sensibilidad al igual que la glucemia basal.

Así pues, tanto la glucemia basal como la hemoglobina glicosilada representaron en nuestra muestra factores predictores de un resultado patológico en la SOG realizada a los 3 meses.

Además de parámetros analíticos del metabolismo hidrocabonado se estudiaron otras variables potencialmente predictoras de riesgo. De esta forma se analizaron variables tales como la hipertensión arterial, colesterol LDL, HDL-c, triglicéridos, edad, índice cintura-cadera o el tipo de síndrome coronario agudo.

De todas estas variables, aquellas que se encuadran en el denominado síndrome metabólico presentaron una correlación significativa con los hallazgos de anormalidades glucémicas a los 3 meses. El síndrome metabólico encuadra una serie de alteraciones tales como hipertensión (tensión arterial sistólica  $> 130$  mmHg), niveles de HDL colesterol  $< 40$  mg/dL, obesidad central, hipertrigliceridemia e insulín resistencia. Todos estos parámetros se han asociado en la población general al desarrollo de DM tipo 2.

De esta forma, los valores de tensión arterial ( $> 130/80$  mmHg), los niveles de HDL-c  $< 40$  mg/dL o el índice cintura-cadera ( $>0.8$  en mujeres y  $> 1$  hombres) resultaron variables significativas en el estudio comparativo. Únicamente los triglicéridos no resultaron una variable predictora de la SOG a los 3 meses.

La obesidad central (medida por perímetro de cintura o índice cintura-cadera) se asocia a anormalidades del metabolismo hidrocarbonado. Además de la liberación de ácidos grasos libres, los adipocitos poseen la capacidad de secretar sustancias que contribuyen a un aumento de la insulín resistencia en los tejidos periféricos. Algunas de estas sustancias son la adiponectina, resistina, TNF-alfa o la interleuquina 6. Por otra parte, la liberación de ácidos grasos interfiere en el normal metabolismo de la glucemia ejerciendo un efecto lipotóxico sobre la célula-beta pancreática. La medición de algunos de estos parámetros analíticos de carácter inflamatorio (TNF-alfa, IL-6, PCR) se ha asociado con intolerancia hidrocarbonada (medida mediante SOG) en pacientes con IAM. Además de parámetros analíticos relacionados con la obesidad central, el perímetro de cintura también ha sido descrito como potencial factor predictor [19].

Los niveles de HDL-colesterol mostraron en este estudio una importante correlación negativa con los resultados de anormalidades glucémicas obtenidas a los 3 meses. De esta forma, cuanto menor eran los niveles de HDL-c al ingreso mayor desarrollo de anormalidades glucémicas presentaron los pacientes a los 3 meses. De esta forma en la muestra seleccionada se mostró como otro factor de riesgo potencial a considerar en la práctica clínica habitual. Otros estudios realizados sobre una población de características similares han descrito también esta correlación negativa de los niveles de HDL-c con el metabolismo glucémico [19].

La hipertensión arterial es una condición de insulín-resistencia que se ha asociado a un incremento de la incidencia de diabetes. Algunos estudios recientes se han realizado para estudiar la relación entre diabetes e hipertensión arterial esencial [146]. Se observó que hasta un 68,5% de los pacientes con HTA esencial presentaban una alteración del metabolismo hidrocarbonado. La insulín-resistencia aislada se registró en un 3,5 % de los pacientes, un 11,2 % presentó glucemia basal alterada, intolerancia hidrocarbonada en 22,5 %, y diabetes en un 24 % (no conocida 12%). La HTA y la alta prevalencia de anormalidades glucémicas encontradas han hecho que se recomiende la realización de SOG en todos los pacientes con HTA esencial que tengan obesidad o una mayor edad [147].

La hipertrigliceridemia también encuadrada dentro del denominado síndrome metabólico ha sido descrito de utilidad como factor predictor de riesgo en algunos estudios [149], sin embargo, en nuestro caso no mostró correlación con las anormalidades glucémicas encontradas.

Otros parámetros no incluidos en el síndrome metabólico también fueron valorados tales como LDL-colesterol, edad o índice de masa corporal. Los niveles de colesterol total y lipoproteína de baja densidad no mostraron ninguna correlación como factores predictores al igual que el índice de masa corporal (éste último ha presentado resultados contradictorios como predictor en diferentes estudios). Algunas de estas variables son consideradas en determinados scores tales como el FINDRISC.

Por otra parte, la prevalencia de diabetes en la población general ajustada por edad ha mostrado siempre una mayor prevalencia. En el “Estudio Valencia” se presenta una prevalencia general en la población de aproximadamente un 14%, al ajustarla por edad la prevalencia encontrada a partir de los 60 años es del 30% [137]. En nuestro caso la edad no resultó una variable significativa.

Probablemente ello sea debido a la homogeneidad de las edades de la muestra estudiada y al discreto tamaño muestral.

Además de estos parámetros analíticos, clínicos y demográficos que han sido estudiados como potencialmente predictores en la población general, se decidió estudiar en este subgrupo de población (pacientes con síndrome coronario agudo) si la gravedad de la lesión isquémica se relacionaba con el desarrollo posterior de anormalidades glucémicas. De esta forma se objetivó que los pacientes con infarto de miocardio presentaban a los 3 meses mayores anormalidades glucémicas que aquellos que tenían diagnóstico de angina estable o inestable.

El hecho de que la gravedad de la isquemia se correlacione con el hallazgo de anormalidades glucémicas es de un gran interés clínico, ya que se presenta como una variable específica de este subgrupo de pacientes. De esta forma la presentación clínica como infarto de miocardio, revelaría pacientes con cardiopatía isquémica con mayor probabilidad de alteración del metabolismo glucídico.

Algunos estudios realizados han mostrado que aquellos pacientes con daño multivaso en pacientes con IAM se asocian con mayores alteraciones del metabolismo glucídico. En este estudio se analizaron a aquellos pacientes a los que se les realizó una coronariografía se objetivó una alta prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, sobre todo en aquellos con enfermedad multivaso y/o diagnóstico de IAM [22].

Otros estudios poblacionales en cambio no registraron diferencias entre la prevalencia de anormalidades glucémicas entre aquellos diagnosticados de angina estable de aquellos que presentaban infarto de miocardio [12].

## **4.2. USO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

Ensayos clínicos recientes cuyo objetivo principal era estudiar el efecto de diferentes tratamientos para la diabetes sobre la enfermedad cardiovascular, han aumentado los conocimientos sobre el posible efecto beneficioso adicional a nivel cardiovascular de algunos de ellos en los pacientes DM (Artículo 2).

Los agonistas del receptor de GLP 1 no sólo han demostrado efectos beneficiosos sobre factores de riesgo cardiovascular establecidos tales como el control glucémico, la dislipemia, el peso o la hipertensión arterial; sino que parecen tener también efectos beneficiosos a nivel de la función endotelial, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca.

Además, se dispone de ensayos clínicos de seguridad cardiovascular en los que no sólo no se ha demostrado una no-inferioridad frente a tratamiento convencional, sino que algunos de ellos han demostrado superioridad. Existen evidentes discrepancias en cuanto al diseño y reclutamiento de los pacientes de estos estudios que limitan la comparación entre los diferentes arGLP1. Liraglutida, albiglutida, semaglutida y dulaglutida han demostrado superioridad en beneficio cardiovascular en cuanto a tratamiento convencional. Lixisenatida y exenatida LAR permanecieron neutrales, es decir, no han demostrado suponer un riesgo cardiovascular, pero hasta el momento actual no han demostrado beneficio adicional.

Aunque la mayor parte de los mecanismos por los cuales de algunos de estos arGLP 1 producen estos beneficios cardiovasculares siguen siendo desconocidos, estos agentes deberían ser incorporados en los algoritmos de la práctica clínica habitual.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM. Por lo tanto, la prevención de complicaciones cardiovasculares y la seguridad cardiovascular de los tratamientos administrados debe ser prioritaria. Más aún debe serlo en aquellos pacientes que ya hayan desarrollado un evento mayor en los que alcanzar estos beneficios debería ser un objetivo primario cuando se procediese a la elección del tratamiento.

### **4.3. USO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 EN LOS PACIENTES CON DM DURANTE LA FASE AGUDA DEL SÍNDROME CORONARIO: EFECTO SOBRE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA**

#### **4.3.1. IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA**

Durante los últimos años la HbA1c ha sido el parámetro principal para establecer el control glucémico. Sin embargo, posee ciertas limitaciones tales como su capacidad para reflejar las fluctuaciones glucémicas. Aquellos objetivos de glucemia que únicamente se centran en la disminución en los valores de HbA1c pueden resultar en un aumento en el índice de hipoglucemias. Una alta variabilidad glucémica se ha relacionado a este riesgo [150].

La VG se ha convertido en un parámetro principal cuando se valora el control glucémico en la práctica clínica diaria (Artículos 3 y 4). La reducción de la VG se ha correlacionado con reducciones en tanto la hiperglucemia como en los episodios de hipoglucemia [31,151,152]. La relación entre la VG y el desarrollo de hipoglucemias graves y mortalidad se puso de manifiesto en el ensayo DEVOTE. En este estudio el análisis demostró que aquellos pacientes con mayor VG interdía tenían un mayor riesgo de hipoglucemia grave y muerte por todas las causas [153].

Por otra parte, la VG ha sido asociada (tanto en pacientes DM como no DM o DM recientemente diagnosticados) con un aumento de los marcadores de daño cardiovascular y endotelial [154] Estudios recientes demuestran que una elevada VG se asocia con eventos cardiovasculares a corto plazo. Además, este riesgo se demostró tanto en los pacientes con hiperglucemia como en aquellos de perfil normoglucémico [31].

Aunque sigue siendo motivo de debate, algunas evidencias sugieren que la VG (en el rango de hiperglucemia) se asocia con un mayor riesgo de complicaciones macro y microvasculares relacionadas con las fluctuaciones de glucemia, disfunción endotelial y cambios en el estrés oxidativo [155]. El desarrollo de complicaciones como la neuropatía autonómica cardiovascular, neuropatía periférica, e ictus también parecen tener una asociación potencial con la VG [156].

Además, la disfunción cognitiva en pacientes con DM2 y alta VG ha sido de mostrada. Añadido a esto, fármacos que reducen la VG tales como los inhibidores de DPPIV tiene un factor protector a nivel cognitivo de los pacientes añosos [31,157,158].

Las evidencias sugieren que un descenso en la VG tendría un efecto positivo sobre la calidad de vida y sobre aspecto psicológicos. Pacientes con alta VG muestran un incremento en la estancia hospitalaria. La VG se relaciona también con problemas de sueño y alteraciones en el patrón respiratorio [159,160].

#### 4.3.2. IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN EL SCA

No sólo la hipo e hiperglucemia pueden producir perjuicio en los pacientes con DM y SCA. Este perjuicio debe extenderse también a la VG (Artículo 3).



Se ha descrito en varias ocasiones, que una VG elevada (medida con MAGE) al ingreso por infarto agudo de miocardio se asociaba con un aumento de riesgo de un evento cardiovascular mayor durante los siguientes 12 meses. No se observó, sin embargo, esta asociación con los niveles de HbA1c.

La VG se ha correlacionado también en otros estudios con complicaciones macrovasculares como la gravedad del síndrome coronario agudo. La VG en pacientes con SCA resultó un potente predictor de eventos cardiovasculares mayores a medio plazo. La VG fue el más potente predictor de riesgo en esta población. En vida real se ha explorado también la asociación entre VG y otros parámetros de riesgo cardiovascular establecidos sobre el desarrollo de eventos a medio plazo en pacientes con diabetes y SCA. Los resultados demostraron que una elevada VG (determinada por la DE) fue el mejor predictor de riesgo de eventos mayores a medio plazo en estos pacientes. Otros grupos, han encontrado una interesante asociación entre la VG y la vulnerabilidad de la placa coronaria. Parece que la evaluación del MAGE podría identificar un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo que evitaría la recurrencia del síndrome coronario agudo. Además, el MAGE ha resultado ser un factor independiente sobre el remodelado del ventrículo izquierdo en la fase crónica de un primer IAM con elevación del ST [31,113,116].

#### 4.3.3. ESTRÉS OXIDATIVO EN EL SCA

La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el aumento de estrés oxidativo producen disfunción vascular. El estrés oxidativo es por lo tanto clave para el desarrollo de aterosclerosis [118]. La coexistencia de estrés oxidativo junto con un desequilibrio entre ROS y antioxidantes promocionan un aumento en la vulnerabilidad de la placa y enfermedad arterial coronaria [10].

La relación entre la complejidad de la lesión coronaria y la intensidad del episodio es menos clara. Parece que los marcadores de estrés oxidativo podrían estimar la intensidad de la enfermedad coronaria bioquímicamente. Sin embargo, no pueden ser considerados como biomarcadores útiles cuando se evalúa la complejidad de las lesiones coronarias en pacientes SCA [121]. La diabetes podría contribuir en estos pacientes añadiendo un aumento en la regulación de las ROS intracelulares, produciendo inflamación, daño endotelial y muerte apoptótica celular [112].

#### 4.3.4. VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo juega un importante papel en el desarrollo de la progresión de las complicaciones diabéticas. Los marcadores de mayor utilidad en este escenario son 8-iso-PGF2a y la 8-OHdG. son notablemente útiles en presencia de diabetes [122].

Inicialmente se demostró la asociación entre estrés oxidativo y VG diaria. El valor de MAGE tenía un efecto más directo en el estrés oxidativo que la propia hiperglucemia crónica. De forma que los pacientes con mayor MAGE presentan valores más elevados de 8-iso PGF2 $\alpha$ . Las fluctuaciones en la glucemia se siguen de un aumento en la 8-isoPGF2 $\alpha$  libre y la excreción de nitrotirosina. Por otra parte, tanto la nitrotirosina como la 8-isoPGF2 $\alpha$  libre son dos conocidos factores independientes de riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, esta relación entre estrés oxidativo y VG, parece existir no sólo con la VG intradiaria sino también con la interdiaria [123,124,125].

Todos estos datos sugieren, por lo tanto, que la VG juega un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones relacionadas con alteración del metabolismo de la glucosa y estrés oxidativo.

#### 4.3.5. AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP 1 Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Tanto el tratamiento con los inhibidores de SGLT-2 y los arGLP1 han demostrado una mejoría significativa en la VG. El efecto positivo de los arGLP1 sobre la VG se ha objetivado en ensayos tales como el FLAT-SUGAR, AWARD 4 o DUAL 1 [53, 54, 55].

##### 4.3.5.1. Liraglutida y Variabilidad Glucémica en el paciente con SCA

El estudio piloto (Artículo 4) es, hasta el momento, el primero publicado que introduce liraglutida como el tratamiento principal de control glucémico durante la hospitalización. Gerbaud y cols señalaron recientemente la importancia de la realización de estudios que exploren el efecto de reducir la VG a corto plazo en la fase aguda de la cardiopatía isquémica [113]. Este estudio recogió perfiles mediante la realización de autocontroles de glucemia y la colocación de un CGMS para caracterizar de forma más precisa las fluctuaciones glucémicas. Los datos publicados proporcionan evidencia sobre los efectos complementarios de arGLP 1, en este caso liraglutida, sobre el control glucémico y su seguridad durante la hospitalización.

Durante la hospitalización tanto el grupo 1 (en tratamiento con liraglutida) como el grupo 2 (insulina glargina) mantuvieron los controles glucémicos en el rango establecido (140-180 mg/dL). El grupo de liraglutida presentó unos valores medios de glucemia de 164 mg/dL y el grupo 2 de 166 mg/dL. Los pacientes del grupo 1 tenían una menor VG medida por CoV, DE y MAGE aunque no resultó estadísticamente significativa. Hay que destacar que este control se alcanzó con una dosis subóptima de liraglutida (0,6 mg/diaria) en comparación con una dosis estándar de insulina glargina (0,25/Ul/kg/día). Además, el uso de insulina prandial para alcanzar el rango marcado, se utilizó con menor frecuencia en el grupo de liraglutida en comparación con el de

insulina basal ( $p=0,046$ ). Además, mientras los requerimientos de insulina prandial se mantuvieron estables durante todo el ingreso en el grupo 2, una tendencia a menores requerimientos se objetivó en el grupo 1.

Tras 3 meses de seguimiento se alcanzó un óptimo control metabólico en ambos grupos ( $A1c < 7\%$ ). El grupo de liraglutida terminó con una HbA1c 6,9% ( $p=0,04$ ) y el de glargina con 6,5% ( $p<0,001$ ). La HbA1c basal fue mayor en el grupo de liraglutida (8,48%) que en el de glargina (7,8%). La glucemia media calculada a partir de los autocontroles fue de 142,59 (1,11) mg/dL en el grupo 1 y de 135,62 (1,12) mg/dL ( $p=ns$ ). Sin embargo, la VG medida mediante DE y CoV mostró diferencias entre los grupos. De esta forma, los pacientes en tratamiento con liraglutida mostraron una menor VG en comparación con aquellos del grupo de insulina glargina ( $p=0,019$ ).

El presente estudio piloto apunta que, aunque diferentes tratamientos para la diabetes pueden reducir la HbA1c de manera similar, su efectividad reduciendo la VG puede diferir considerablemente. Fue también interesante, aunque predecible, que los pacientes tratados con liraglutida tenían valores más elevados de glucemia en el desayuno, pero presentaban un descenso progresivo a lo largo del día permaneciendo entonces en valores por debajo a aquellos pacientes en tratamiento con insulina glargina ( $p<0,001$ ).

Es bien conocido el hecho de que cuando la VG es mayor, mayor es el riesgo de hipoglucemia. Además, siguen siendo muy debatidos cómo de estrictos deben ser los valores de glucemia en el paciente con SCA para evitar los efectos deletéreos de la hipoglucemia [161,162]. El CoV ha sido postulado como la mejor variable de VG asociada a la hipoglucemia. En nuestro estudio, observamos una baja incidencia de hipoglucemias, sólo 2 eventos durante la hospitalización y 17 en el seguimiento. Esto es probablemente debido al control tan estrecho de los pacientes y a la educación diabetológica de los

mismos. Sin embargo, de todos los episodios registrados en el estudio, sólo uno tuvo lugar en el grupo de liraglutida; el resto tuvieron lugar en el grupo de glargina (incluyendo los dos durante la hospitalización).

#### 4.3.6. AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP 1 Y ESTRÉS OXIDATIVO

El GLP-1 se libera regularmente desde las células L intestinales. Es un péptido con múltiples acciones biológicas. A parte de su efecto de tropismo sobre las células beta, numerosas evidencias han demostrado que el GLP-1 tiene un efecto tanto antioxidante como cardiovascular [131]. Hay evidencia creciente de que los productos de glicosilación avanzados y su receptor juegan un importante papel en las complicaciones vasculares de la diabetes. Diversos estudios apuntan que GLP 1 actúa directamente en las células endoteliales umbilicales a través de su receptor. De esta forma, el GLP 1 podría actuar como un antiinflamatorio reduciendo la expresión del receptor de los productos de glicosilación avanzada. Añadido a esto, parece que GLP-1 podría mejorar el daño celular inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Efectos antiapoptóticos de GLP-1 también han sido descritos en varias líneas celulares [132].

En cuanto a los efectos de los arGLP1, el grupo de Ceriello y cols han descrito efectos antiinflamatorios y antioxidantes de los mismo. Demostraron el efecto protector de los arGLP 1 tanto en hiperglucemia como en hipoglucemia en pacientes con DM 1. Estos resultados sugerían que el efecto de los arGLP1 en la NAD (P)H oxidasa era mediada por la vía cAMP-PKA. Por lo tanto, los arGLP1 tienen un efecto positivo directo sobre el estrés oxidativo que es independiente de su efecto hipoglucemiante. En este estudio, 17 pacientes (25,4%) recibieron una combinación de insulina con arGLP1 durante 24 semanas. También, Ceriello et al describieron los efectos sumatorios de la combinación de un arGLP1 e insulina en el estrés oxidativo inducido por hiperglucemia en pacientes con DM 2. Mientras las propiedades antioxidantes de la insulina son reduciendo los radicales libres, los arGLP1 actúan

aumentando las defensas antioxidantes intracelulares. Estos mecanismos explicarían en parte el hecho de que los arGLP1 mejoran el estrés oxidativo de una manera independiente a su acción sobre el metabolismo glucémico [133,134,135].

#### 4.3.7. AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP 1, VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y ESTRÉS OXIDATIVO

Hay muy pocos estudios que estudien el impacto de los arGLP 1 en la VG a corto plazo y estrés oxidativo. Una publicación reciente de Nagaike y cols comenta sobre el efecto de dulaglutida y liraglutida en la VG y el estrés oxidativo. La glucemia plasmática en ayunas, glucemia media, MAGE, MODD, CoV e hipoglucemia fue similar en ambos grupos. El estrés oxidativo medido con el test d-ROMs y la función endotelial fue también similar en ambos grupos [136].

Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios publicados que comparen los arGLP1 con otros tratamientos para la DM y su efecto sobre la VG y el estrés oxidativo.

#### 4.3.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El primero de los estudios (Artículo 1), es un estudio preliminar que, aunque tiene una muestra limitada de pacientes han mostrado diferencias estadísticamente significativas a distintos niveles. Sin embargo, para que dichas observaciones pudieran ser generalizadas a los pacientes con SCA de la Comunidad Valenciana se necesitaría confirmar mediante la realización de un estudio con una muestra de mayor tamaño. Sin duda, los hallazgos encontrados son interesantes aun siendo una muestra discreta, pero el ampliar la muestra permitiría además de confirmar los resultados obtenidos, encontrar otras diferencias en cuanto a otras variables como la edad. Por otra parte, habría sido interesante realizar una comparación con un grupo control

de características similares ingresados en cardiología por otros motivos para establecer diferencias y poder reforzar la importancia de las anomalías glucémicas en la cardiopatía isquémica.

El segundo de los estudios (Artículo 4) tiene varias limitaciones a considerar. La primera de ellas es que se trata de un estudio piloto realizado en un único centro. El reclutamiento fue muy complicado, de manera que de 54 pacientes sólo 13 aceptaron participar en el ensayo. Se trata de un estudio exploratorio cuyas observaciones deben ser estudiadas. El hecho de iniciar liraglutida a baja dosis en el medio hospitalario y la escalada de dosis para asegurar tolerancia explican posiblemente la ausencia de diferencias encontradas durante la hospitalización.

Se observan diferencias basales en ambos grupos debido a que la aleatorización no se apareó por características clínicas, ello debería realizarse en próximos estudios para asegurar homogeneidad entre los grupos.

#### 4.3.9. IMPLICACIONES

Los resultados obtenidos en los estudios anteriores tanto de prevalencia de anomalías glucémicas en el paciente con SCA, como las revisiones sobre el efecto de los arGLP 1 en la enfermedad cardiovascular, variabilidad glucémica o estrés oxidativo y el estudio piloto realizado, indican que estos hallazgos deberían ser explorados mediante la realización de ensayos clínicos multicéntricos que confirmen el beneficio del uso precoz de arGLP1 durante el ingreso hospitalario en pacientes con SCA y diabetes.





## **5. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS**



---

## 5. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

---

- 1 Las anomalías glucémicas en el paciente con síndrome coronario agudo son elevadas. El 75% de los pacientes estudiados presentaba algún tipo de anomalía glucémica ya sea conocida o no en el momento del ingreso. Hasta un 30% de las anomalías glucémicas eran desconocidas. Un 17% de los pacientes desconocía padecer una diabetes y otro 17% ya presentaba una tolerancia disminuida a la glucosa.

*Glucose abnormalities are frequent in acute coronary syndrome patients. 75% of the studied patients had some kind of glucose abnormality either known or unknown during hospital admission. 30% of these abnormalities were unknown. 17% of the patients had an unknown diabetes and 17% had already developed a glucose intolerance at diagnosis.*

- 2 La sobrecarga oral de glucosa realizada a los 3 meses del alta hospitalaria representa una herramienta de alta rentabilidad para la categorización glucometabólica de los pacientes con síndrome coronario agudo. En comparación con la glucemia basal, la SOG presenta una sensibilidad mucho mayor para la clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes. Si se hubiera considerado únicamente la glucemia basal para la clasificación glucometabólica se hubiera infradiagnosticado el 69% de los diabéticos no conocidos de la muestra y un 56% de los pacientes con intolerancia hidrocarbonada hubieran sido clasificados como normoglucémicos.

*Oral glucose tolerance test performed 3 months after hospital admission is a reliable tool for the classification of glucose abnormalities in patients with*

*acute coronary syndrome. Compared to fasting glucose, oral glucose tolerance test presents a higher sensibility. If fasting glucose had been used for the classification there would have been a high underestimation of glucose abnormalities (69% of the unknown diabetic patients and 56% of those with impaired glucose tolerance) which would have been classified as normoglycemia.*

- 3 La valoración de ciertos parámetros clínicos, demográficos y analíticos al ingreso permiten seleccionar a pacientes en riesgo de presentar anomalías glucémicas. Entre los parámetros más destacados se encuentra la glucemia basal y la HbA1c, sin olvidar los niveles de HDL-c, índice cadera-cintura o HTA.

*Certain clinical, demographical and analytical markers at admission such as fasting glucose, HbA1c, low HDL-cholesterol levels, waist-hip ratio and systolic blood pressure, are useful to recognize patients with a higher predisposition to present glycemic abnormalities.*

- 4 Los arGLP1 han demostrado un efecto beneficioso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tales como el control glucémico, el peso, la dislipemia y la HTA con un descenso en la mortalidad cardiovascular.

*GLP-1 receptor agonists have demonstrated a beneficial effect over well known cardiovascular risk factors such as glycemic control, weight, dyslipidaemia and arterial hypertension with a reduction in cardiovascular mortality.*

- 5 Los arGLP 1 han demostrado en estudios preclínicos un posible beneficio sobre la función endotelial, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca.

*GLP-1 receptor agonists have demonstrated a possible beneficial effect shown in preclinical trials over endothelial function, coronary ischaemia and heart failure.*

- 6 La variabilidad glucémica juega un papel determinante en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes en el que el estrés oxidativo parece estar directamente involucrado.

*Glycemic variability plays a determinant role in the development of diabetic complications in which oxidative stress seems to be involved directly.*

- 7 La variabilidad glucémica en el paciente con síndrome coronario agudo es predictora de riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares mayores a medio plazo.

*Glycemic variability in patients with acute coronary syndrome has demonstrated to be a powerful independent predictive factor of midterm major cardiovascular events.*

- 8 El uso de ar-GLP 1 como liraglutida en el medio hospitalario es seguro y bien tolerado. Liraglutida reduce la VG en la fase aguda del paciente con SCA y DM con un óptimo control glucometabólico y una baja incidencia de hipoglucemias.

*The use of GLP-1 receptor agonists, such as liraglutide, could have a positive effect over glycemic variability and their use in hospital setting seems safe and well tolerated. Liraglutide reduces glycemic variability in acute phase of acute coronary syndrome, patients achieve an optimal control with low incidence of hypoglycemia.*

- 9 Son necesarios estudios multicéntricos que evalúen el uso precoz de arGLP1 en pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo y su efecto sobre la VG y el estrés oxidativo.

*Multicentric trials which assess the early use of GLP-1 receptor agonists in diabetic patients with acute coronary syndrome as well as their effect in glycemic variability and oxidative stress should be performed.*

## **6. BIBLIOGRAFÍA**





---

## 6. BIBLIOGRAFÍA

---

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Brussels, Belgium, 9th edition, 2019.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019, 42: S1-S193.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Regulation in Spain; the Di@bet.es Study. *Diabetol* 2012, 55: 88-93
4. Kondapally S, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes Mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011, 364: 1281.
5. Sayago-Silva I, García-López F, and Segovia-Cubero J. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013, 66:649-656.
6. Kannel WB, and McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979, 241: 2035-2038.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentowrth D, and The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12 yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993, 16: 434-444.
8. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? *Indian J Endocr Metab* 2016, 20: 546-551.
9. Millaruelo JM. Continuum en la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético. *Diab Prac* 2013, 8:2-9.
10. Dzau VJ, Antman EM, Black HR et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes

- Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006, 114:2850-2870.
11. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002, 359:2140-2144.
  12. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al, Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004, 25: 1880-1890.
  13. Hu DY, Pan CY, Yu JM, China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J* 2006, 27:2573-2579.
  14. Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J et al; Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006, 27:2969-2974.
  15. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004, 25:1990-1997.
  16. Gabor MM, Hanson RL, Dabelea D et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23:1108-1112.
  17. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998, 15:539-553

18. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008, 31:36-38.
19. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, et al. Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007, 93: 72-77.
20. Egstrup M, Henriksen FL, Hofsten DE, Jensen BK, Hangaard J, Egstrup K. Prevalence of glucometabolic abnormalities in connection with myocardial infarction in a Danish coronary care unit. *Ugeskr Laeger* 2008, 170: 942-946.
21. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al; Grupo de Trabajo sobre la Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases *Rev Esp Cardiol* 2007, 60:1e-64e.
22. Taubert G, Winklemann BR, Schleiffer T, März W, Winkler R, Gök R et al. Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 2003, 145: 285-291.
23. Umpierrez G, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson D, Newton C, Jacobs S, Rizzo M, Peng L, Reyes D, Pinzon I, Ferreira E, Hunt V, Gore A, Toyoshima M, Fonseca V. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013: 2169-2174.

24. Inzucchi SE. Clinical Practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355: 1903-1911.
25. Moghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32:1119-1131.
26. Turchin A, Mathey ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009; 32:1153-1157.
27. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010; 31(13):1557-6436.
28. Punthakee Z, Iglesias PP, Alonso-Coello P, Gich I, India I, Malaga G, Jover RD, Gerstein HC, Devereaux PJ. Association of preoperative glucose concentration with myocardial injury and death after non-cardiac surgery (GlucoVISION): a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(10):790-797.
29. Suh S, Kim H. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabet Metab J* 2015, 39(4): 273-282.
30. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, 7(3): 221-230.
31. Umpierrez G, Kovatchev B. Glycaemic variability: how to measure it and its clinical implications for type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2018, 356(6): 518-527.
32. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H et al. Impact of admission glycemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major

- adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013; 36(4):1026-32
33. Mellbin LG, Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(5):374-9
  34. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length stay and mortality in non-critically ill hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013; 36(12):4091-7
  35. Umpierrez G, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick D, Newton D, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F. Safety and Efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of General Medicine and Surgery Patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3430-3435.
  36. Davidson, J. A. (2013). Incretin-Based Therapies: Focus on Effects Beyond Glycemic Control Alone. *Diabetes Therapy*, 2013, 4(2), 221–238.
  37. Karagiannis, T., Paschos, P., Paletas, K., Matthews, D. R., & Tsapas, A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012, 344, e1369. doi:10.1136/bmj.e1369
  38. Meier JJ. GLP 1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Review Endocrinology*. 2012; 8:728-742.
  39. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*; 2009. 5: 262-269.
  40. Monami, M., Ahrén, B., Dicembrini, I., & Mannucci, E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of

- randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2013, 15(2), 112–120.
41. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5(2): 125-133.
  42. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5(1).
  43. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, Nepper-Christensen L, Jørgensen E, Helqvist S, et al. Impact of acute hyperglycemia on myocardial infarct size, area at risk, and salvage in patients with STEMI and the association with exenatide treatment: results from a randomized study. *Diabetes* 2014, 63(7): 2474-2485.
  44. Mecott GA, Herndon DN, Kulp GA, Brooks NC et al. The use of exenatide in severely burned pediatric patients. *Crit Care* 2010, 14(4): R153.
  45. Abuannadi M1, Kosiborod M, Riggs L, House JA, Hamburg MS, Kennedy KF, Marso SP. Management of hyperglycemia with the administration of intravenous exenatide to patients in the cardiac intensive care unit. *Endocr Pract* 2013, 19(1):81-90.
  46. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: An untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019, 35(8): e3191.
  47. Mezquita P & Reyes R. ¿Es eficiente el tratamiento con liraglutida? *Endocrinología y Nutrición*. 2014; 61(4): 202-208.
  48. Oyama, J.-I., Higashi, Y., & Node, K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovascular Diabetology*, 2014 13(1), 21.

49. Jose, T., & Inzucchi, S. E. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2012 9(2), 109–116.
50. Scheen, A. J.. Cardiovascular effects of gliptins. *Nature Reviews Cardiology*, 2013, 1–12.
51. Ussher, J. R., & Drucker, D. J. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews*, 2012 33(2), 187–215.
52. Monami, M., Lamanna, C., Desideri, C. M.& Mannucci, E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther*, 2012. 29, 14–25.
53. Investigator TF-ST. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP 1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2016, 39(6): 973-981.
54. Jendle J, Testa M, Martin S, Jiang H, Miliceviz Z. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide 1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab* 2016, 18(10): 999-1005.
55. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3 open-label, randomized, 26 week, treat-to-target trial in insulin naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Endocrinol* 2014, 2(11):885-893.
56. US Department of Health and Human Services FaDA. Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008.

57. Schnell O., Rydén L., Standl E., Ceriello A., on behalf of the D&CVD EASD Study Group Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016, 15(1):139.
58. Pfeffer M., Claggett B., Diaz R., et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015, 373(23):2247–2257.
59. Marso S., Daniels G., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–322.
60. Dahl-Jørgensen K., Brinchmann-Hansen O., Hanssen K. F., Sandvik L., Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *BMJ*. 1985;290(6471):811–815.
61. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Archives of Ophthalmology*.
62. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, et al SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375(19): 1834-1844.
63. Holman R. R., Bethel M. A., Mentz R. J., et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017, 375(19):1834–1844.
64. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018, 392(10157):1519-1529.



65. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019, 394:121-130.
66. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, et al PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2019, 381(9): 841-851.
67. Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. *Med Clin* 2014, 143(3):117-123.
68. De Fronzo R, Ratner RE, Han J, Kim D, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28(5): 1092-1100.
69. Prasad Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015, 4: 1-19.
70. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012, 379: 2270-2278.
71. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008, 372(9645):1240-50.
72. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Scherthner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013, 381(9861):117-24.

73. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, Boardman MK, Trautmann ME. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2(6):464-73.
74. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016, 39(9):1501-9.
75. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009, 374(9683):39-47.
76. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009, 52(10):2046-55.
77. 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, 37(8):2159-67.
78. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015, 38(12):2241-9.
79. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrback JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in

- metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014,384(9951):1349-57.
80. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, Pratley R. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*. 2014, 57(12):2475-84.
  81. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, Ye J, Scott R, Johnson S, Stewart M, Rosenstock J; HARMONY 7 study group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014, 2(4):289-97.
  82. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Quan X, Ji L, Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015, 110(1):26-37.
  83. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2010, 23(3):334-9.
  84. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013, 24;3(1).
  85. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015, 37(1):225-241.

86. Plutzky J, Garber A, Toft D, Poulter NR. A meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52: S299.
87. Klonoff DJ, Buse JB, Nielsen L, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008, 24(1):275-286.
88. Simo R, Guerci G, Scernthaner et al. Long-term administration of exenatide and changes in body weight and markers of cardiovascular risk: a comparative study with glimepiride. *Diabetologia* 2012, 55: S332.
89. Li L, Miao Z, Liu R, Yang M, Liu H, Yang G. Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism. *Mol Med* 2011, 17: 1168-1178.
90. Dar S, Tahrani A, Piya MK. The role of GLP-1 receptor agonists as weight loss agents in patients with and without type 2 diabetes. *Pract Diabetes*, 32(8): 297-300b.
91. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE; DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010, 376(9739):431-9.
92. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009, 373(9662):473-81.
93. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy

- and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009, 32(1):84-90.
94. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009, 32(7):1224-30.
  95. Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, Jensen KH, Toft AD, Russell-Jones D, Zinman B. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab*. 2013,15(1):42-54.
  96. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015, 373:11-22.
  97. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccah D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012, 35(6):1225-31.
  98. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*. 2013, 36(9):2543-50.
  99. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013, 15(11):1000-7.

100. 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, 37(8):2168-76.
101. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014, 37(8):2149-58.
102. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, Reinhardt RR, Bode BW. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014, 16(12):1257-64.
103. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, Carr MC. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015,17(2):179-87.
104. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, Feinglos MN; HARMONY 3 Study Group. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014, 37(8):2141-8.
105. Ussher JR and Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014,114(11):1788-803.
106. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease

- via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. *Diab Vasc Dis Res.* 2013,10(4):353-60.
107. Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, Bøtker HE, Kim WY, Holmvang L, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Terkelsen CJ, Schoos MM, Køber L, Clemmensen P, Treiman M, Engstrøm T. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012, 5(2):288-95.
  108. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim JB, Kim SJ, Kim WS, Seon HJ, Kim KS. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013, 33(9):2252-60.
  109. Chen WR, Chen YD, Tian F, Yang N, Cheng LQ, Hu SY, Wang J, Yang JJ, Wang SF, Gu XF. Effects of Liraglutide on Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016, 9(12). pii: e005146.
  110. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab.* 2017, 43:2S13-2S19.
  111. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, Zhou Y, Tian L. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013, 36(4):1026-32.
  112. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008, 57(5):1349-54.
  113. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux MC, Coffin-Boutreux C, Coste P, Douard H, Ouattara A, Catargi B. Glycemic Variability Is a

- Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019, 42(4):674-681.
114. Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, Tanimoto T, Orii M, Shiono Y, Shimamura K, Ishibashi K, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Akasaka T. Impact of glucose fluctuation and monocyte subsets on coronary plaque rupture. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014, 24(3):309-14.
  115. Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, Tanimoto T, Ueyama M, Orii M, Shiono Y, Shimamura K, Ishibashi K, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Sanke T, Akasaka T. Acute-phase glucose fluctuation is negatively correlated with myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2014,78(1):170-9.
  116. Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, Maejima N, Iwahashi N, Kataoka S, Akiyama E, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K. Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome - Optical Coherence Tomography Study. *Circ J*. 2016, 80(1):202-10.
  117. Gohbara M, Iwahashi N, Kataoka S, Hayakawa Y, Sakamaki K, Akiyama E, Maejima N, Tsukahara K, Hibi K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K. Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J*. 2019, ;79(5):1092-9.
  118. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001, 54(3):176-86.
  119. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989, 320(14):915-24.



120. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005, 352(16):1685-95.
121. Turan T, Menteşe Ü, Ağaç MT, Akyüz AR, Kul S, Aykan AÇ, Bektaş H, Korkmaz L, Öztaş Menteşe S, Dursun İ, Çelik Ş. The relation between intensity and complexity of coronary artery lesion and oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015, 15(10):795-800.
122. Ceriello A, Mercuri F, Quagliari L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*. 2001, 44(7):834-8.
123. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006, 23;5:4.
124. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliari L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002, 106(10):1211-8.
125. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001, 414(6865):813-20
126. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006, 295(14):1681-7.
127. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, Watanabe K, Suzuki T, Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi T, Oba K, Hirano T. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016, 122:62-70.
128. Ohara M, Nagaike H, Goto S, Fukase A, Tanabe Y, Tomoyasu M, Yamamoto T, Hayashi T, Fukui T, Hirano T. Improvements of ambient

- hyperglycemia and glycemic variability are associated with reduction in oxidative stress for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018, 139:253-261.
129. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Szabó C, Ceriello A. Primary role of superoxide anion generation in the cascade of events leading to endothelial dysfunction and damage in high glucose treated HUVEC. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007,17(4):257-67.
  130. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006, 22(3):198-203.
  131. Drucker D. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016, 24(1): 15-30.
  132. Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen X, Zheng D, Liu J, Chen S, Zhu J, Xu X, Li R, Li J, Chen S, Yang X, Li H. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci.* 2018,14(12):1696-1708.
  133. Ceriello A, De Nigris V, Pujadas G, La Sala L, Bonfigli AR, Testa R, Uccellatore A, Genovese S. The simultaneous control of hyperglycemia and GLP-1 infusion normalize endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016,114:64-8.
  134. Ceriello A, La Sala L, De Nigris V, Pujadas G, Rondinelli M, Genovese S. GLP-1 reduces metalloproteinase-9 induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. The possible role of oxidative stress. *Ther Clin Risk Manag.* 2015,11:901-3.
  135. Ceriello A, Novials A, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, Esposito K, Testa R, Bucciarelli L, Rondinelli M, Genovese S. Simultaneous GLP-1 and insulin administration acutely enhances their vasodilatory, antiinflammatory, and antioxidant action in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014, 37(7):1938-43.

136. Nagaike H, Ohara M, Kohata Y, Hiromura M, Tomoyasu M, Takada M, Yamamoto T, Hayashi T, Fukui T, Hirano T. Effect of Dulaglutide Versus Liraglutide on Glucose Variability, Oxidative Stress, and Endothelial Function in Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):215-228
137. Catalá MJ, Catalá M, Girbés M, Pedro T. Prevalencia de diabetes en la Comunitat Valenciana. Estudio Valencia. Manual de Educación Diabetológica: Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana. 2008, 61-69.
138. Piñón F, Pallarés V, Diago JL. Estudio Burriana. Prevalencia de Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular en una ciudad del Mediterráneo Español. 2003.
139. Stratton I, Adler AL, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000, 321:405-412.
140. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, et al. Abnormal glucose tolerance: a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004, 256:288-297.
141. Otter W, Kleybrink S, Osering W et al. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Diabetes Med* 2004, 21:183-7.
142. Turner RC, Millns H, Neil H et al for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998, 316:823-8.
143. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low HDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:830-5.

144. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM et al. Dyslipidaemia and hypertriglyceridemia predict coronary heart disease events in middle aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997, 46:1345-9.
145. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: The Steno-2 study. *Metabolism*. 2003, 52:19-23.
146. Schwarz PE et al. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009, 41:231-233.
147. García-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernández J et al; AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006, 119(4): 318-26.
148. Chen YX, Wang XQ, Wang JF, Fang CF et al. Glucometabolic state of in-hospital patients with primary hypertension in sub-population of partial regions in China. *J Hum Hypertens* 2008, 22:346-351.
149. Choi KM, Lee KW, Kim SG, Kim NH et al. Inflammation, insulin resistance and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(1):75-80.
150. Cryer P. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014, 63(7):2188-95.
151. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2008, 2(6):1094-100.
152. Kovatchev BP. Metrics for glycemic control-from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol*. 2017, 13(7):425-436.
153. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(8):723-732

154. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, Palazzo P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1605-9.
155. Wentholt IM, Kulik W, Michels RP, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(1):183-90.
156. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1):33.28.
157. Kim C, Sohn JH, Jang MU, Kim SH, Choi MG, Ryu OH, Lee S, Choi HC. Association between Visit-to-Visit Glucose Variability and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0132118.
158. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, Angellotti E, Marfella R, Paolisso G. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol*. 2014; 69(9):1122-31.30.
159. Cox DJ, McCall A, Kovatchev B, Sarwat S, Ilag LL, Tan MH. Effects of blood glucose rate of changes on perceived mood and cognitive symptoms in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(8):2001-231.
160. Tatti P, Strollo F, Passali D. Sleep apnea, sleep disturbance, and fasting glucose variability: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 7(3):743-8.
161. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010; 31(13):1557-6436.

162. Punthakee Z, Iglesias PP, Alonso-Coello P, Gich I, India I, Malaga G, Jover RD, Gerstein HC, Devereaux PJ. Association of preoperative glucose concentration with myocardial injury and death after non-cardiac surgery (GlucoVISION): a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(10):790-797.

---

## **ANEXO A. ARTÍCULOS PUBLICADOS**

---

## Detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary heart disease: Study of reliable tools in clinical practice

M.I. Del Olmo, J.F. Merino-Torres, M. Argente, A. Ramos, M.S. Navas, V. Campos, R. Cámara, and A. Pérez-Lázaro

Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

**ABSTRACT.** Aim: To investigate the prevalence of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndrome and to assess the reliability of certain clinical or analytical variables to predict a pathologic result of oral glucose tolerance test (OGTT) at 3 months from discharge. **Subjects and methods:** Prospective study of 102 patients admitted to the coronary care units. Patients were classified according to the American Diabetes Association criteria. Three months after discharge, an OGTT was performed to non-diabetic patients. **Results:** Forty-six (45.1%) patients were identified as diabetic (5 previously undiagnosed) and 56 (54.9%) as non-diabetic. OGTT identified 22% of diabetes, 33% of impaired glucose tolerance, and 45% of normal glucose tolerance. Fasting glucose ( $r=0.55$ ,  $p<0.001$ ), glycated hemo-

globin ( $HbA_{1c}$ ) ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ), low HDL cholesterol (HDL-c) levels ( $r=-0.34$ ,  $p<0.02$ ), waist-hip ratio ( $r=0.45$ ,  $p<0.01$ ), high systolic blood pressure ( $r=0.5$ ,  $p<0.01$ ), and presence of acute myocardial infarction ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ) at admission resulted significant to predict a pathologic result of OGTT. **Conclusions:** Glucose abnormalities are frequent in acute coronary syndrome patients. Certain clinical and analytical markers at admission such as fasting glucose,  $HbA_{1c}$ , HDL-c<40 mg/dl, waist-hip ratio, and systolic blood pressure, are useful to recognize patients with a higher predisposition to present a pathologic result in OGTT at 3 months from discharge.

(J. Endocrinol. Invest. 35: 71-76, 2012)

©2012, Editrice Kurtis

### INTRODUCTION

Patients with diabetes have a cardiovascular mortality rate 2 to 4 times higher than age-matched controls with normal glucose tolerance. In this last decade, blood glucose has been recognized as an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality (1). Established diabetes is associated with impaired prognosis after myocardial infarction (MI) (1) but there are strong indications that the risk increases in a continuous rate well below the glucose levels considered for the diagnosis of diabetes mellitus (DM) (2, 3).

Previously undetected glucose abnormalities are common in patients with acute coronary heart disease as reported by the Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction (GAMI) study (4) and the Euro and China Heart Surveys (5, 6). In fact, newly identified abnormal glucose tolerance at hospital discharge in patients with MI seems to characterize individuals with a high likelihood of presenting in the future, major cardiovascular events (7, 8).

There are substantial discrepancies in the classification of glucose abnormalities. The American Diabetes Association (ADA) criteria are based on fasting plasma glucose levels (9), and the World Health Organization (WHO) criteria are based on fasting plasma glucose levels and glycemia after a standardized oral glucose tolerance test

(OGTT) (10). Recent studies have been performed to test the need of an OGTT for an appropriate classification of glucose regulation in patients with acute coronary heart disease (11-14). The personal and social cost that widespread OGTT performance represents has attracted attention to the identification of the population at risk of developing glucose abnormalities. One of the strategies proposed is the use of certain demographic and clinical characteristics such as age, sex, hypertension (HTA), familial diabetes [Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)] (15). Some of the factors included are: age, body mass index (BMI), waist circumference, diet, exercise activity, HTA or familial diabetes. Others, have studied the relation of inflammation, insulin resistance (IR) and serum adiponectin levels with the risk of developing glucometabolic abnormalities (16).

The aim of this study is to evaluate the prevalence of glucose abnormalities in patients diagnosed of acute coronary heart disease, the reliability of OGTT for their detection, and the clinical or laboratory parameters at admission that can help us predict a pathological result of OGTT at 3 months from discharge.

### SUBJECTS, MATERIALS, AND METHODS

Consecutive patients aged >18 and <85 yr with the diagnosis of acute coronary heart disease admitted in coronary heart unit within June 2006-January 2008 were recruited. The survey was an observational study performed in a University Hospital and all patients were assessed, investigated, and treated at the discretion of their doctors in charge, according to the usual institutional practice.

The study cohort comprised 102 patients. Data regarding demography (age, sex), risk factors (tobaccoism, HTA, dyslipemia, obesity), medical history, treatment, clinical status including

**Key-words:** Acute coronary syndrome, glucose abnormalities, oral glucose tolerance test.

**Correspondence:** M.I. del Olmo, Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Fe, Avenida Campanar 21, 46009 - Valencia, Spain.

**E-mail:** maribeldelolmo@gmail.com

Accepted February 3, 2011.

First published online May 30, 2011.



weight, height, BMI, and waist/hip index, and diagnosis, were collected for each patient using a web-based electronic case record form. All recruited patients gave their written informed consent. The work was approved by the appropriate Ethics Committee.

#### Patients

Patients with acute coronary heart disease were enrolled prospectively with or without previous diagnosis of DM. Demographic data and clinical characteristics at admission were collected according to the study protocol. Glucose abnormalities were assessed by the means of fasting glucose at admission and a standard OGTT performed at 3 months after discharge. Patients were classified at admission as DM, normoglycemia and impaired fasting glucose; and at 3 months after discharge as DM, impaired glucose tolerance and normoglycemia.

#### Assays

Glucose metabolism, including fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), insulin and c-peptide were assessed at admission to all of the patients excluding insulin levels in those taking it exogenously. Admission fasting blood glucose (FBG) was measured with a photometer immediately after sampling. HbA<sub>1c</sub> (normal values <5.5%) was analyzed by high pressure liquid chromatography Hitachi L-9100 analyzer (Hitachi, Tokyo, Japan). Homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) was calculated in fasting condition according to Matthews et al. (17). Concentrations of insulin were quantified with immunoassays. Plasma lipids, total cholesterol, HDL cholesterol (HDL-c) and triglycerides, were measured by standard methods and LDL cholesterol (LDL-c) was calculated according to Friedwald's formula.

Three months after discharge a standard 2-h OGTT (75-g glucose in 200 ml of water) was performed. OGTT was performed after a free diet in carbohydrates and habitual exercise of at least 3 days. Blood glucose was analyzed immediately in capillary whole blood by means of the HemoCue procedure. If the determination was 126 mg/dl or higher, samples were remitted to a central laboratory to check the value and OGTT was interrupted.

#### Definitions

Acute coronary syndrome was defined according to the joint recommendations of the American Heart Association (1999). Acute MI was diagnosed if markers of myocardial ischemia exceeded the upper reference limit in 2 occasions in the presence of at least 1 of the following: chest pain of ischemic characteristics of at least 15 min, electrocardiogram (ECG) indicating acute ischemia or new Q waves in at least 2 of the 12 standard ECG leads.

Stable angina was diagnosed if the patient presented chest pain of at least 20 min unrelieved by physical exercises that disappeared after resting or taking nitroglycerine drugs. Ischemia had to be evidenced by certain provocation tests (stress test or echocardiography stress test) or by the performance of a coronary angiography.

Unstable angina was diagnosed if the patient presented an angina equivalent such as: chest pain that takes place at rest or minimum physical effort of at least 20 min of duration, progressive symptomatology (<1 month) and evidence of myocardial ischemia in provocation tests or coronary angiography. Glucose abnormalities were defined following the ADA (9) and

WHO recommendations (10). According to FBG, patients were classified at admission as diabetes (FBG>125 mg/dl), impaired fasting glucose (FBG 100-125 mg/dl), and normoglycemia (FBG<100 mg/dl). Three months after discharge patients were re-classified according to glucose levels after OGTT as diabetes (2-h glucose >199 mg/dl), impaired glucose tolerance (2-h glucose 140-199 mg/dl) or normoglycemia (2-h glucose <140 mg/dl).

#### Statistical analysis

Descriptive statistic analysis was calculated using SPSS version 15.0 (2006). Categorical data are reported as proportions and continuous data as mean values with SD. Variables were compared across the groups. Correlation and simple regression analysis were performed to assess the relation of fasting glucose, HbA<sub>1c</sub>, BMI, HDL-c, MI, waist-hip index with 2-h post-load glucose. A multivariate analysis was employed to assess independent predictors of abnormal glucose tolerance. Admission glucose, HbA<sub>1c</sub>, fasting lipids, age, sex, HTA, waist-hip index, and presence of MI were included in the model. A significance level <0.05 was used and two-tailed tests were applied.

## RESULTS

One hundred and two patients were enrolled with the diagnosis of acute coronary syndrome (32 women, 70 men). The mean age of the total sample was 69.4 (12.2) years. Sixty-seven of these patients presented criteria of acute MI (65.6%).

At admission, according to previous history, 41 (40.1%) patients were identified as diabetic and 61 (59.9%) as non-diabetic patients. After performing fasting glucose, 46 patients (45.1%) were classified as diabetic and 56 (54.9%) as non-diabetic. All of the patients had Type 2 diabetes, and of them, 5 were not previously known until the fasting glucose was performed the first day of admission. Of the 56 non-diabetic patients, 21 (37.5%; 20.6% of the total) patients presented impaired fasting glucose and 35 (62.5%; 34.3% of the total) were considered normoglycemic (Fig. 1).

The basal characteristics of these groups (diabetic, normoglycemic and impaired fasting glucose) are represented in Table 1. When basal characteristics of patients with impaired fasting glucose and normoglycemia were compared, a significant difference was observed when several markers of IR were measured: BMI, triglycerides and HOMA-IR ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ , and  $p<0.01$ , respectively).

OGTT at 3 months after discharge was performed to 49 of 56 of the non-DM patients; there were 7 losses: 2 deaths and 5 did not consent. OGTT identified diabetes in 11 patients (22%), impaired glucose tolerance in 16 patients (33%), and normal glucose tolerance in 22 patients (45%).

The prevalence of glucose abnormalities at admission and 3 months after discharge are shown in Figure 1. Of the patients initially classified as non-DM after the performance of fasting glucose (49 patients excluding losses), 27 were diagnosed as having glucose abnormalities by OGTT (11 diabetes, 16 impaired glucose tolerance). The prevalence of glucose abnormalities in the group that at admission were considered non-DM according to

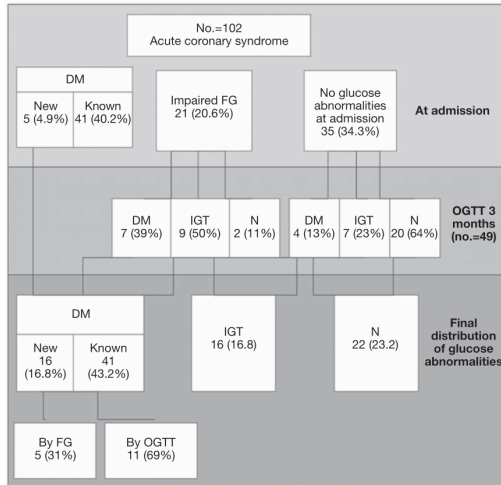


Fig. 1 - Prevalence of glucose abnormalities at admission and at 3 months after discharge of the total sample. DM: diabetes mellitus; IGT: impaired glucose tolerance; N: normoglycemia; FG: fasting glucose; OGTT: oral glucose tolerance test.

previous history is represented in Figure 2, with 29% of them newly diagnosed of diabetes and 29% of impaired glucose tolerance. Initially, using fasting glucose and previous history, 5 new cases of DM were found and 21 patients presented impaired fasting glucose of the 61 patients that were non-

Table 1 - Basal characteristics of the patients at admission: diabetes mellitus (DM), impaired fasting glucose (IFG), normoglycemia.

	DM	Non-DM	
		IFG	Normoglycemia
No. of patients	46	21	35
Age (yr)	74.1 (11.5) <sup>a</sup>	66.6 (11.9)	64.7 (11.3)
Glucose (mg/dl)	176.3 (61.9) <sup>a</sup>	107.8 (5.9) <sup>b</sup>	88.2 (5.9)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.1 (1.6) <sup>a</sup>	6 (0.4)	5.8 (0.5)
HOMA-IR	11.3 (15.7) <sup>a</sup>	2.4 (0.8) <sup>b</sup>	1.5 (0.7)
Total cholesterol (mg/dl)	149.6 (34.5) <sup>a</sup>	186.5 (42.3)	176.1 (49.4)
LDL-c (mg/dl)	83.2 (23.9) <sup>a</sup>	114.4 (35.9)	113.1 (41.1)
HDL-c (mg/dl)	34.4 (7.2)	36.6 (4.9)	38.2 (12.2)
Triglycerides (mg/dl)	154 (84.4)	181.1 (62) <sup>b</sup>	124.7 (39.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.5 (3.9)	28.5 (3.1) <sup>b</sup>	26.7 (3.2)
Waist/hip index		1.03 (0.2)	0.93 (0.2)
Systolic blood pressure (mmHg)	147.2 (21.3)	149.3 (8.7)	147.9 (17.4)

Significance: a)  $p < 0.05$  DM vs non-DM, b)  $p < 0.05$  IFG vs normoglycemia.

DM at admission. After the OGTT was performed, 11 patients were diabetic and 16 presented impaired glucose tolerance. Of the 16 patients newly diagnosed with diabetes, the proportion of patients that would have been undiagnosed using fasting glucose criteria was high (11 patients, 69%), only 5 of them (31%) presented fasting glucose criteria for the diagnosis of DM (Fig. 1). When fasting glucose was compared to OGTT to test the reliability for detecting diabetes there was a statistical significant difference in favor of OGTT ( $p < 0.001$ ). The presence of fasting glucose  $> 100$  mg/dl ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ) and HbA<sub>1c</sub>  $> 5.5$  % ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.001$ ) was more frequent in the group of patients with pathologic result in OGTT. HDL-c levels  $< 40$  mg/dl ( $r = -0.34$ ,  $p < 0.02$ ), waist-hip ratio  $> 1$  in men and  $> 0.8$  in women ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.01$ ), systolic blood pressure  $> 130$  ( $r = 0.5$ ,  $p < 0.01$ ), and presence of acute MI ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.001$ ) were also significantly associated to a pathologic result in OGTT at 3 months from discharge. However, the relation to triglycerides ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.2$ ), LDL-cl ( $r = -0.1$ ,  $p = 0.5$ ), age ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.4$ ) or BMI ( $r = 0.04$ ,  $p = 0.7$ ) was not significant. Receiving operating characteristics (ROC) curves assessing the ability of baseline variables to detect newly glucose abnormalities are shown in Figure 3.

#### DISCUSSION

According to data of the International Diabetes Federation (IDF) from 2007, it is estimated that in the year 2025

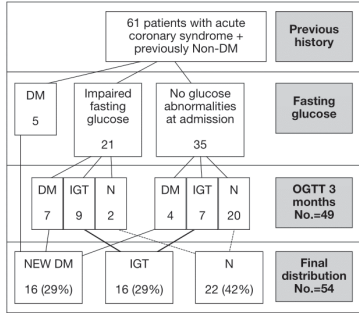


Fig. 2 - Prevalence of glucose abnormalities in the group considered as non-diabetic at admission according to previous history. DM: diabetes mellitus; IGT: impaired glucose tolerance; N: normoglycemia; FG: fasting glucose; OGTT: oral glucose tolerance test.

the world prevalence of diabetes is going to be of 380 million. Every year, 7 million new cases are discovered.

Abnormal glucose tolerance is more frequent in patients with acute coronary heart disease compared to normal population. The reported prevalence of undiagnosed glucose abnormalities at 3 months after discharge in these patients is 27-31% for diabetes and 30-37% for impaired glucose tolerance (4, 13). In the current study, the prevalence was 29% of unknown diabetics and 29% of patients with impaired glucose tolerance.

Most of the classifications in these studies required the performance of an OGTT. A recent report showed that if the cut-off used was fasting plasma glucose, at least 29% of patients classified as diabetes and 57% classified as impaired glucose tolerance by OGTT would have been undiagnosed (5). Based on these results, current studies consider OGTT at hospital discharge a reliable tool that contributes to an earlier detection of glucometabolic alterations in these patients, recommending the performance of OGTT in every patient with acute MI at hospital discharge (5, 11).

However, the widespread performance of OGTT, although clearly reliable, carries many technical, social, and economic obstacles. Moreover, the performance of an OGTT during the acute phase of acute MI can be problematic, as many factors may interfere with the result (drugs, infections, stress, etc.).

In the present study, OGTT at 3 months after hospital discharge was a reliable tool for a glucometabolic classification of the patients. If fasting glucose had been used

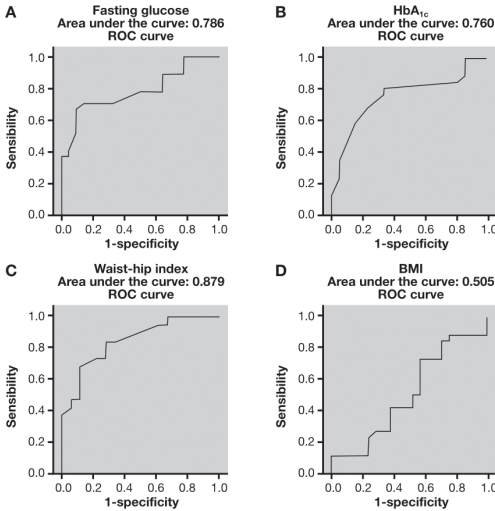


Fig. 3 - Receiving operating characteristics (ROC) curves assessing the ability of baseline variables to detect newly glucose abnormalities. HbA<sub>1c</sub>: glycated hemoglobin; BMI: body mass index.

for the classification there would have been a high underestimation of diabetes. Impaired glucose tolerance would have been undiagnosed in 16 patients, therefore omitting an important part of patients in which there is a higher risk of cardiovascular events (2, 18).

The development of scores to predict the risk of developing Type 2 diabetes has been a matter of concern. Some of these scores are based on traditional risk factors for diabetes, such as age, BMI, and family history, while others also evaluate metabolic risk factors such as lipid levels. The performance of a diabetes risk-prediction tool is generally assessed by measuring its accuracy, availability, practicability, and costs. Among these prediction tools it is important to underline the importance of: ADA Risk Tools, FINDRISC, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Risk Score, and Study to Prevent Non-Insulin Dependents Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM). FINDRISC tool is currently the best available tool for use in clinical practice in caucasian populations (14).

In coronary patients, several of the previous analytical and clinical risk factors have been studied for the early detection of these glucose abnormalities, so as to be able to select for which patients to perform an OGTT. Fasting glucose and admission plasma glucose have been considered by some as the most effective predictor of 2-h post-load glucose for discriminating diabetes. However, because of the limited sensitivity and specificity, other measurements may be used such as fructosamine (as a useful post-load glycemia index), HbA<sub>1c</sub> (19, 20), HDL-c levels, waist circumference, plasma pro-insulin, PCR or free fatty acids (8).

Some of the previous analytical and clinical risk factors were considered in our study so as to determine those that were potential markers for a pathologic result in OGTT 3 months after discharge. Glucose parameters used in the daily practice such as fasting glucose (>100 mg/dl) and HbA<sub>1c</sub> (>5.5%) presented an important association with a pathologic result in OGTT. Impaired fasting glucose has been studied frequently as a predictor of glucose abnormalities. Although OGTT is considered irreplaceable in the detection of patients with glucose abnormalities, fasting glucose has been described as the most effective predictor of abnormal 2-h post-load glucose, and the best criterion for discriminating diabetes and other glucose tolerance abnormalities from normal glucose tolerance (19). Moreover, a pathologic result in fasting glucose at admission has been associated with a higher predisposition to develop Type 2 DM in those who had impaired glucose tolerance measured with OGTT (11). Therefore, fasting glucose has been described as one of the most important variables at admission for glucometabolic categorisation. The reliability of fasting glucose in the glucometabolic evaluation of patients has been improved applying the updated ADA criteria. Despite this improvement and the undeniable use that fasting glucose represents in the categorisation of these patients, substantial glucose disturbances would remain undetected if it was the only variable used (8).

HbA<sub>1c</sub> has also been described as a useful predictor of pathologic OGTT (12). It has been reported that patients that developed impaired glucose tolerance or diabetes

after discharge presented initially significantly higher levels of HbA<sub>1c</sub> (11). In recent studies, the prognostic values of HbA<sub>1c</sub> has been studied (20). In this study the HbA<sub>1c</sub> value at baseline was associated with newly diagnosed diabetes and cardiovascular outcomes. For HbA<sub>1c</sub> values <5.0%, 5.0 to less than 5.5%, 5.5% to less than 6.0%, 6.0 to less than 6.5%, and 6.5% or greater, the multivariable-adjusted hazard ratios for diagnosed diabetes were 0.52 (0.40-0.60), 1.00, 1.86 (1.67-2.08), 4.48 (3.92-5.13), and 14.47 (14.22-19.08), respectively.

Fasting glucose and HbA<sub>1c</sub> have therefore been reported as reliable, simple, and rapid measures to predict abnormal glucose tolerance with a similar prognostic significance. Also, both of them have been associated with abnormal 2-h post-load glucose and as independent predictors of abnormal glucose tolerance.

Apart from these glucometabolic parameters, we found that other variables were associated with an abnormal result in OGTT. Thus, HTA (systolic blood pressure >130), HDL-c levels <40 mg/dl, and waist-hip ratio >1 in men and >0.8 in women) also resulted positive for the prediction of pathologic OGTT. The metabolic syndrome has been defined as a collection of metabolic disturbances that include central obesity, low HDL-c lipoprotein, high triglycerides, HTA, and IR. All of these disturbances have been linked to the development in their follow-up of Type 2 DM (21).

Central obesity (measured by waist circumference or waist-hip index) is associated to glucose abnormalities. Besides release of free fatty acids, adipocytes secrete substances that contribute to peripheral IR, including adiponectin, resistin, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL) 6 (22). Increased turnover of free fatty acids interferes with intracellular metabolism of glucose in the muscle, and exerts a lipotoxic effect on pancreatic  $\beta$ -cells. The measurement at admission of these inflammatory substances (TNF- $\alpha$ , IL-6, C-reactive protein) has been associated with abnormal glucose tolerance (measured by OGTT) in acute MI patients (16). Also, waist circumference and low HDL-c have been considered as predictors of abnormal response in OGTT and therefore as potential tools for estimation of the glucometabolic state (12). HTA is frequently associated with an IR condition that has been associated with an increased incidence of diabetes. Recent studies have been performed to test the relation between HTA and glucose abnormalities (23). OGTT has been recommended as a routine procedure in primary HTA patients, especially in older and overweight patients, because of the relation between HTA and abnormal result in OGTT (2-h glucose >140 mg/dl) (24).

In our study, all of the variables included in the metabolic syndrome, represented risk factors for a pathologic result in OGTT 3 months from discharge except triglyceride levels. However, high serum levels of triglycerides have been described as useful in other studies (16). Other variables such as age, LDL-c and BMI did not prove to be significant in the study as risk-factors for glucose abnormalities although some of these are considered as variables in scores such as the FINDRISC score.

Moreover, patients with MI also had a higher probability of abnormal glucose response compared to those that had stable or unstable angina. Thus, the severity of the is-

chemia seemed to reveal a greater risk of presenting glucose abnormalities. This relationship had been already described in a study where a multivessel disease or acute MI associated with pathologic glucose abnormalities (25). However, other population studies confirmed that abnormal glucose tolerance is common in patients with acute MI and that the extension to patients with stable angina presented a similar proportion of newly discovered glucose abnormalities (5). In conclusion, this study reveals that glucose abnormalities are frequent in acute coronary syndrome patients and that classification based on OGTT 3 months after hospital discharge is reliable. However, certain demographic and analytical factors such as fasting glucose, HbA<sub>1c</sub>, and the presence of one or more factors of the metabolic syndrome can represent very useful factors for recognizing patients to whom OGTT should be performed. On the other hand, HbA<sub>1c</sub> is acquiring in the present an independent role as a diagnostic test for diabetes in addition to OGTT and fasting glucose.

#### ACKNOWLEDGMENTS

##### Conflict of interest


The author affirms that there are no financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence our work.

#### REFERENCES

- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999, 22: 233-40.
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999, 354: 617-21.
- Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999, 22: 45-9.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002, 359: 2140-4.
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004, 25: 1880-90.
- Hu DY, Pan CY, Yu JM; China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J* 2006, 27: 2573-9.
- Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J, et al; Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006, 27: 2969-74.
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004, 25: 1990-7.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23: 1108-12.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998, 15: 539-53.
- Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008, 31: 36-8.
- Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, et al; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007, 93: 72-7.
- Egstrup M, Henriksen FL, Høsten DE, Jensen BK, Hangaard J, Egstrup K. Prevalence of glucometabolic abnormalities in connection with myocardial infarction in a Danish coronary care unit. *Ugeskr Laeger* 2008, 170: 942-4.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al; Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Rev Esp Cardiol* 2007, 60: 1e-64e.
- Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009, 41: 86-97.
- Choi KM, Lee KW, Kim SG, et al. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 175-80.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28: 412-9.
- Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002, 23: 1267-75.
- Golembiewska E. Diagnostic value of fasting glucose, fructosamine, and glycated haemoglobin HbA<sub>1c</sub> with regard to ADA 1997 and who 1998 criteria for detecting diabetes and other glucose tolerance abnormalities. *Ann Acad Med Stetin* 2004, 50: 131-8.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010, 362: 800-11.
- Vrolix R, van Meijl LE, Mensink RP. The metabolic syndrome in relation with the glycemic index and the glycaemic load. *Physiol Behav* 2008, 94: 293-9.
- Keller U. From obesity to diabetes. *Int J Vitam Nutr Res* 2006, 76: 172-7.
- García-Paig J, Ruilope LM, Luque M, Fernández J, Ortega R, Dal-Ré R; AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006, 119: 318-26.
- Chen YX, Wang XQ, Wang JF, et al. Glucometabolic state of in-hospital patients with primary hypertension in sub-population of partial regions in China. *J Hum Hypertens* 2008, 22: 346-51.
- Taubert G, Winkelmann BR, Schlieffer T, et al. Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 2003, 145: 285-91.

## Review Article

# GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

**María Isabel del Olmo-García** <sup>1,2,3</sup> and **Juan Francisco Merino-Torres**<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Mixed Endocrinology, Nutrition and Dietetics Research Unit, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain

<sup>3</sup>Spanish Clinical Research Network- (SCReN-) IIS La Fe, PT17/0017/0035, Valencia, Spain

Correspondence should be addressed to María Isabel del Olmo-García; maribeldelolmo@gmail.com

Received 9 November 2017; Revised 24 February 2018; Accepted 3 March 2018; Published 2 April 2018

Academic Editor: Luis Juncos

Copyright © 2018 María Isabel del Olmo-García and Juan Francisco Merino-Torres. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Diabetes mellitus is a chronic disease prevalence of which is high and continually growing. Cardiovascular disease continues to be the leading cause of death in patients with T2DM. The prevention of cardiovascular complications and the cardiovascular safety of treatments should be a primary objective when selecting treatment. Among all the drugs available, the compounds known as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) appear to be not just innocuous in terms of CVD but indeed to be beneficial. GLP-1 RA actions not only translate on an improvement of well-known cardiovascular risk factors such as glycaemic control, dyslipidaemia, weight, or arterial hypertension but also might show benefits on endothelial function, coronary ischaemia, and heart failure. On the other hand, recent clinical trials aimed at studying cardiovascular episodes have been conducted with GLP-1 RAs. Only liraglutide and semaglutide have shown superiority in cardiovascular benefit compared with placebo. Although many of the mechanisms by which liraglutide and semaglutide produce a cardiovascular benefit are still unknown it would be desirable for these benefits to be incorporated into the therapeutic algorithms routinely used in clinical practice. The purpose of this review is to explore GLP-1 RA actions not only in cardiovascular risk factors (glucose, weight, and hypertension) but also the possible effects on established cardiovascular disease.

## 1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease, the worldwide prevalence of which is high and continually growing. It is associated with high morbidity and mortality and is one of the diseases with the greatest impact on public health. Between 1990 and 2010, the number of adults diagnosed with diabetes in the United States tripled, from 6.5 million to 20.7 million, while the total population increased by only 27% (from 178 million to 226 million). The International Diabetes Federation calculated that, in 2015, one in every 11 adults had diabetes (415 million individuals) and estimated that by 2040, the prevalence would be one every 10 (642 million individuals) [1]. The American Diabetes Association (ADA) reports that if the current epidemiological trend continues, by 2050 one in three American adults could have DM [2].

In Spain, the results of the largest epidemiological study ever conducted in the country were published in 2012, Di@bet.es. It revealed that 13.8% of Spaniards (5.3 million individuals) over the age of 18 had type 2 diabetes (T2DM). Of these, almost 3 million had been diagnosed, but 2.3 million—43% of the total—were unaware that they had the disease [3].

DM is not only prevalent; it is a complex chronic disease. It is very closely related to the presence of comorbidities and chronic complications that can be macrovascular, microvascular, or mixed. Macrovascular complications include cerebral and peripheral vascular disease and cardiovascular disease. Microvascular complications include diabetic retinopathy, neuropathy, and nephropathy. Mixed complications are also common such as diabetic foot and erectile dysfunction.

Descriptive studies have noted a gradual decline in complications these recent years. This probably reflects the advances in acute clinical care and improvement in national health services and health education in individuals with diabetes. Nevertheless, cardiovascular disease continues to be the main complication and cause of death in the diabetic patient [4]. Heart failure, with an estimated prevalence of 5%, is also considered a health problem of first order in Spain, despite a lack of proper studies to correctly estimate its impact. It is the main cause of hospitalisation in adults over 65 years and accounts for 3% of hospital admissions and 3.5% of healthcare costs. In 2010, heart failure was responsible for 3% of all deaths in men and in 10% in women [5].

## 2. Cardiovascular Disease and Diabetes

The increase in cardiovascular disease (CVD) in patients with DM was already apparent in the Framingham (1979) [6] and MERIT (1993) clinical trials [7], which suggested that diabetic patients have a two- to fourfold risk of CVD compared to nondiabetic patients. Moreover, CVD in patients with DM is three times more likely to have a fatal outcome compared to the normal population.

Now that the false concept of equivalence of diabetes and CVD has been overcome, it is important to bear in mind the concept of vascular continuum introduced by Dzau et al. in 1991. The concept of vascular continuum describes the inexorable progression of CVD from the presence of risk factors to the development of myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular death. This concept has been changing over the years, especially as a result of acceptance of the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), introducing the notion of the cardiorenal continuum. Furthermore, the boundary between macro- and microvascular complications is becoming blurred due to a better understanding of the molecular pathogenic mechanisms of DM [8].

A diabetic patient can be found on very different parts of the CVD spectrum. He may be newly diagnosed or present more advanced disease and have suspected silent CVD or may be progressing towards the terminal stages of a cardiovascular disease. In all these cases with the accompanying constellation of other cardiovascular risk factors (CVRF) (hypertension [HT], smoking, obesity, dyslipidaemia, and so on) [9, 10].

The choice of treatment in a patient with T2DM is complex, not only because of the large therapeutic arsenal currently available but also the multitude of circumstances that must be assessed when selecting the right treatment (efficacy, weight loss, risk status or CVD, side effects, costs, hypoglycaemias, etc.). In addition, CVD and the safety of treatments for T2DM have achieved special prominence in recent years. On 21 May 2007, cardiologist Steve Nissen published a meta-analysis suggesting that, compared to a control group, rosiglitazone treatment showed a statistically significantly higher risk of myocardial infarction and an increase in mortality close to statistical significance. Since rosiglitazone was withdrawn in 2010 due to this potentially

harmful cardiovascular effect, studies must now demonstrate cardiovascular safety in all new drugs for the treatment of T2DM [11].

Among all the drugs available, the compounds known as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) appear to be not just innocuous in terms of CVD but indeed to be beneficial.

## 3. Incretins: Glucagon-Like Peptide-1 (Glp-1)

The concept of the incretin hormone system and its relationship with DM dates from the 1970s [12]. The incretins are hormones secreted by cells in the midgut that potentiate glucose-dependent insulin secretion [13].

GLP-1 (GLP-1 7-36) is secreted continuously in both interprandial and prandial periods. Primary biological actions described for intact GLP-1 are mediated by the GLP-1 receptor (GLP-1R). GLP-1 (9-36) metabolite which appears after dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) action also exhibits its own biological actions [13].

The biological action of native GLP-1 (7-36) and its metabolites GLP-1 (9-36) and GLP-1 (28-36) is under study, as it seems that these metabolites could exhibit their own biological actions independent of those mediated via GLP-1R. The actions exerted by GLP-1 through GLP-1R are the best known and are affected in numerous areas as a result of the wide distribution of GLP-1R in the body [14, 15].

These actions include

- (1) GLP-1 increases glucose-dependent insulin synthesis and secretion in the pancreatic islets. In animal studies, they show an increase or maintenance of the beta-cell mass. It also decreases glucagon secretion by acting on the alpha cells.
- (2) GLP-1 acts as a neurotransmitter and can act on both the CNS (satiety and loss appetite) and peripheral nervous system (PNS).
- (3) GLP-1 delays gastric emptying and inhibits pentagastrin and acid secretion stimulated by food ingestion.
- (4) GLP-1 has cardiovascular benefits on blood pressure, the vascular endothelium, atherosclerosis progression and inflammation, myocardial ischaemia, heart failure, and so on, which will be discussed in detail below.

## 4. Degradation-Resistant Glp-1 Ras

Multiple GLP-1 RAs have been developed for the treatment of T2DM (Table 1) [10]. New GLP-1 RAs are currently being developed, and some are in very advanced phases (e.g., semaglutide and ITCA 650) (Table 1).

## 5. Beneficial Effects of Glp-1 Analogues on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes

*5.1. Glycaemic Control.* Although glycaemic control is associated with reductions in the risk of microvascular

TABLE 1: GLP-1 RAs.

GLP 1 RAs	Brand name	Administration	Action
Exenatide	Byetta®	Twice daily	Short acting
Exenatide-LAR	Bydureon®	Once weekly	Long acting
Lixisenatide	Lyxumia®	Once daily	Short acting
Liraglutide	Victoza®	Once daily	Long acting
Albiglutide	Eperzan®	Once weekly	Long acting
Dulaglutide	Trulicity®	Once weekly	Long acting

complications, the benefits of strict glucose control on macrovascular complications are more questionable. It seems reasonable to think after the VADT, ACCORD, and ADVANCE studies that intensive treatments in patients with established cardiovascular disease failed to show a reduction in cardiovascular episodes. Nevertheless, it should be taken into account that the patients selected in these trials were high cardiovascular risk. In contrast, the UKPDS study showed that patients whose treatment began intensively at diagnosis presented a lower incidence of cardiovascular episodes, even at 10 years, when the HbA1c levels for both groups were similar. This arose the concept of "glycaemic legacy," which was expanded to the concept of "metabolic legacy" following the STENO 2 trial. It therefore seems clear that the intensive treatment of glycaemia along with other metabolic abnormalities in the early stages of the disease produces a benefit on macrovascular complications that is maintained in the long term [16].

All GLP-1 RAs currently approved for the treatment of T2DM are administered subcutaneously. Depending on their pharmacokinetic properties, they will be administered daily or weekly.

Short-acting GLP-1 RAs (daily exenatide and lixisenatide) are administered in relation to meals. These exhibit large fluctuations in their plasma concentrations, resulting in intermittent activation of GLP-1 RAs, producing a modest effect on both glucose levels between doses and fasting plasma glucose and HbA1c control. Exenatide 10 µg twice daily experiences a drop in HbA1c. Exenatide 10 µg experiences a drop in HbA1c of -0.78% and the 5 µg a drop of -0.4%, both significant against placebo [17, 18]. On the other hand, lixisenatide decreases A1c in about -0.32%. However, they show a higher capacity for delaying gastric emptying and, therefore, greater efficacy in reducing postprandial glucose levels. Lixisenatide showed a better reduction in postprandial blood glucose compared to liraglutide which had a better reduction in fasting blood glucose, which is not surprising considering their half-lives.

Long-acting agonists were developed to prolong their action on the GLP-1R and consequently their pharmacodynamic action. They are administered daily (liraglutide) or weekly (exenatide-LAR, albiglutide, and dulaglutide). In head-to-head studies, they show better efficacy in reducing fasting plasma glucose and HbA1c control compared to short-acting drugs. The DURATION-1 study compared the efficacy of exenatide twice daily with a weekly dose. At the end of the study, both treatment arms showed a clear

improvement in HbA1c values: 1.9% for the long-acting compared to -1.5% of the short-acting agonist ( $p = 0.0023$ ). The LEAD-6 study compared treatment with liraglutide (1.8 mg/day with dose escalation) versus exenatide (10 µg/12 hours with dose titration) [19]. After a 26-week follow-up, liraglutide showed a reduction of -1.2%, compared to -0.79%. In the AWARD-1 study, dulaglutide was superior to twice-daily exenatide (-1.51% for dulaglutide 1.5 mg/week, -1.30% for dulaglutide 0.75 mg/week, and -0.99 for twice-daily exenatide) [20]. But, due to tachyphylaxis, they do not exert as much effect on the gastric emptying that affects postprandial glycaemic control.

In summary, with respect to glycaemic control, long-acting agonists are more effective in reducing A1c than short-acting. Within long-acting agonists and glycaemic control, liraglutide 1.8 mg has not been statistically significantly surpassed by any GLP-1 RA in head-to-head comparisons carried out to date.

It is important to note that, in addition to glycaemic control, glycaemic variability is a factor that has sometimes been related with a higher risk of CVD due to increased oxidative stress [21, 22]. Studies with GLP-1 RAs to date have not included this measurement. However, in the 52-week extension trial dual action of liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes (DUAL 1), the authors studied the fluctuations in plasma glucose of the combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) against each of its components separately. A significantly lower number of fluctuations were observed in the interstitial glucose with IDegLira, compared to insulin degludec alone. Furthermore, the liraglutide treatment arm behaved similarly—as regards variability—to the cohort with insulin degludec alone [23]. Glycaemic variability should undoubtedly be a field to explore in trials with GLP-1 analogues, due to its possible impact on cardiovascular morbidity.

**5.2. Arterial Hypertension.** Arterial hypertension (HT) is a very common complication in patients with T2DM. It affects 79.4% of diabetic adults in Spain, according to the Di@bet.es study [24]. Excess weight and obesity, insulin resistance, and hyperglycaemia itself are the main factors associated with its greater presence.

The combination of poor blood pressure (BP) control together with poor glycaemic control considerably increases the risk of developing a myocardial infarction, heart failure, or stroke. According to the UKPDS study, a reduction in systolic blood pressure (SBP) of 10 mmHg results in a 15% reduction in mortality in patients with T2DM. In the ADVANCE study, a reduction of 5.6 mmHg reduced the risk of cardiovascular death by 18%. The HOPE study also showed that a reduction of 2.5 mmHg, with or without a 1 mmHg reduction in diastolic blood pressure (DBP), may reduce the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death by 25% [25].

Clinical trial data so far seems to significantly conclude that treatment with GLP-1 analogues reduces BP values. The mechanism by which this reduction occurs has not yet been clearly identified but may be due to complex regulation. In fact, effects occur early—two weeks after the start of



treatment—suggesting that it is a decrease independent of weight loss and that other mechanisms may be involved. One potential mechanism could be direct activation of the GLP-1R in arteries and the renal system, including an improvement in endothelial function, as well as a vasodilator and natriuretic effect by inhibition of the RAAS. However, other mechanisms could be independent of GLP-1R, for example, the activation of nitric oxide by cyclic GMP [25].

None of the trials conducted to date has been specially designed to evaluate the effects of GLP-1 RAs on BP. Nevertheless, several reviews and meta-analyses seem to agree that both exenatide and liraglutide produce a mean decrease of  $-1$  to  $-5$  mmHg compared with placebo and other active comparators [25]. In the DURATION trials, weekly exenatide showed a mean reduction in BP of  $-3$  to  $-5$  mmHg. Moreover, in clinical trials with exenatide, twice-daily dosing also resulted in a significant decrease in SBP compared with placebo ( $-2.8$  mmHg) or insulin ( $-0.37$  mmHg), with larger decreases in those patients who started with SBP  $> 150$  mmHg [26]. In the LEAD studies, liraglutide caused a decrease in SBP of between  $-2.7$  and  $-6.6$  mmHg [19, 25, 27]. It is important to remember that GLP-1 RAs do not reduce BP in normotensive subjects.

Furthermore, GLP-1 RA treatment is also known to be associated with a slight increase in heart rate, generating a mean increase of  $+1.86$  beats per minute (bpm) compared with placebo and  $+1.90$  bpm with active comparator. These increases are more evident with liraglutide and extended-release exenatide [28]. The mechanism for this could be related to vagal depression, insulin-mediated activation of the sympathetic system, and the large increase in insulin after the infusion of GLP-1. Although drugs that reduce heart rate have been shown to reduce cardiovascular risk, no harmful effect of this increased rate has been observed with GLP-1 agonists to date.

**5.3. Dyslipidaemia.** Given the insulin resistance and metabolic disorder in patients with T2DM, dyslipidaemia is an important and common comorbidity. The typical lipid profile of a T2DM patient, known as atherogenic dyslipidaemia, includes a decrease in HDL cholesterol (HDL-C) and an increase in LDL cholesterol (LDL-C), total cholesterol, and triglycerides. The combination of dyslipidaemia and poor glycaemic control plays an essential role in the development of atherosclerosis [29]. According to the Quebec Cardiovascular Study, the combination of diabetes, high LDL-C, and high apolipoprotein B confers a 20-fold risk of developing cardiovascular episodes [30].

It is interesting to note that several clinical trials with GLP-1 RAs have described an improved lipid profile due to as yet unknown mechanisms. No clinical trials have been conducted that evaluate the different doses and impact on lipid profiles of each GLP-1 RA. Additionally, most trials were not specifically designed to look at the effect of GLP-1 RAs on lipid profile. The majority are head-to-head trials in which the GLP-1 agonist is compared to placebo or other treatments, such as an active comparator, mainly exenatide and liraglutide.

Exenatide in both twice-daily doses of  $5 \mu\text{g}$  and  $10 \mu\text{g}$  and in the extended-release formulation and liraglutide  $1.8 \text{ mg}$  have shown a reduction in total cholesterol levels. The lowering effect seems more marked with extended-release exenatide and liraglutide  $1.8 \text{ mg}$ . In terms of lowering triglyceride values, liraglutide ( $1.2 \text{ mg}$  and  $1.8 \text{ mg}$ ) has been found to be more effective [29].

In a meta-analysis of the LEAD trials (liraglutide clinical development program), it was observed that, in all of them, treatment with liraglutide reduced LDL-C ( $-7.73 \text{ mg/dL}$ ), total cholesterol ( $-5.03 \text{ mg/dL}$ ), and triglycerides, compared with standard treatment. The LEAD-6 study found a reduction in triglycerides of  $-15.7 \text{ mg/dL}$ , compared with twice-daily exenatide. Moreover, decreases in HDL-C were observed, except in patients on combined treatment with TZD [31].

In the DURATION studies (with extended-release exenatide), reductions of between  $4.64$  and  $34.8 \text{ mg/dL}$  were found in total cholesterol compared with standard treatment. These reductions were much greater than with twice-daily exenatide. No changes were observed in HDL-C levels [29].

In a 3-year follow-up trial that compared twice-daily exenatide with placebo, the group treated with exenatide were found to have reductions of  $-6\%$  in LDL-C values,  $-5\%$  in total cholesterol, and  $-12\%$  in triglycerides [32]. Another study, the EUREXA trial, also showed reductions in triglycerides and improvement in HDL-C with twice-daily exenatide compared to glimepiride [33, 34].

A modest improvement in the lipid profile of a patient with T2DM can produce a significant impact from a clinical point of view; nevertheless, the mechanism has not been clearly identified. One possible explanation could be improved glycaemic control, which would reduce insulin resistance and hepatic triglyceride synthesis. Another possible action could be mediated by GLP-1R in the intestinal mucosa, resulting in reduced secretion of apolipoprotein B48, present in the chylomicrons, with a consequent reduction in plasma triglycerides. The beneficial effects of liraglutide could be related to modulation of the expression of certain genes related to lipid and glucose metabolism [35]. Furthermore, in studies performed with exenatide, this agent was seen to suppress the production of intestinal lipoproteins by acting directly on their synthesis, independently of changes in weight, satiety, or gastric emptying [29]. It is important that new trials should be carried out that include all GLP-1 agonists and their effect on the lipid profile as the primary objective and that they explore the mechanism by which this improvement occurs.

**5.4. Weight.** Obesity contributes to the development of both T2DM and CVD. Modest weight losses of  $5\%$ – $10\%$  have been found to contribute to changes in glycaemic control, number of medications for controlling CVRFs, the patient's functional activity, and their quality of life. GLP-1 RAs have been shown to improve glycaemic control with an added beneficial effect on weight. Mean weight loss has been estimated at between  $0.4$  and  $5.1 \text{ kg}$ . However, this improvement in weight varies between GLP-1 RAs and between individuals, although up to  $30\%$  of patients do not lose weight [36].

In the analysis performed in the AMIGO trials, patients on twice-daily exenatide presented a weight loss of between 4 and 4.4 kg after 82 weeks when added to SU [37, 38]; the impact of exenatide on weight was maintained for 3 years (−5.3 kg) [32]. In the DURATION-2 trial, weekly exenatide produced significant weight loss (−2.3 kg) within 26 weeks [39].

In the LEAD trials, liraglutide resulted in a weight loss of between 1 and 3.2 kg in 26–52 weeks when it was used alone or added to metformin or metformin plus rosiglitazone. The weight loss observed with liraglutide was dose-dependent [40–43]. In the SCALE trial, high doses of liraglutide 3 mg resulted in a weight loss of 8.4 kg (8% of weight) at 56 weeks compared with placebo [44].

Lixisenatide (Get Goal Study) showed no significant weight losses compared with placebo when it was used alone or added to metformin or pioglitazone. It did, however, provide a discrete reduction in weight when added to SU (−1.76 kg) [45–47].

Dulaglutide resulted in a weight loss of −1.4 to −3 kg when it was used alone or added to metformin (AWARD-3). The weight loss with dulaglutide was similar to that of metformin when both were used alone and greater than sitagliptin when added to metformin (AWARD-5) [48, 49].

In the HARMONY studies, albiglutide was found to be neutral in terms of weight, both when compared with placebo and when added to metformin, metformin + glimepiride or metformin + pioglitazone (HARMONY 1, 3, and 5) [50–52].

There are few studies comparing the effects of the GLP-1 RAs on weight loss. These data should be compared with caution, due to the heterogeneity of the populations studied and the different treatment combinations used. In summary, liraglutide 1.8 mg results in greater weight loss compared with the other GLP-1 RAs. Systematic reviews and meta-analyses of GLP-1 RAs that have included studies on liraglutide (1.2 and 1.8) and exenatide (daily and weekly) have demonstrated weight loss but have been unable to show a significant difference between the agents and different doses. However, head-to-head trials seem to show that lixisenatide and albiglutide have a weaker effect on weight loss [36].

## 6. Other Possible Benefits in Cardiovascular Risk Factors

**6.1. Glp-1 and Endothelial Function.** Endothelial dysfunction is a pathological process that links diabetic macro- and microvascular disease.

Studies conducted in humans observed that the infusion of native GLP-1 in healthy volunteers improved the blood flow in the forearm induced by the secretion of acetylcholine, as measured by plethysmography. In fasting T2DM subjects with stable coronary artery disease ( $n = 12$ ), a notable improvement was found in endothelial function after the infusion of GLP-1, as demonstrated by an increase in flow-mediated vasodilation of the brachial artery during a hyperinsulinaemic clamp. Similarly, in an observational study of 20 diabetic subjects receiving metformin, exenatide treatment (twice daily) for 16 weeks improved flow-mediated

vasodilation of the brachial artery after 5 minutes of ischaemia, as determined by ultrasound, compared with patients receiving glimepiride [13].

It is unclear whether the beneficial endothelial effects that are attributed to native GLP-1 are mediated by an endothelial GLP-1R. Many of these studies do not control for the effects of GLP-1 on increasing insulin secretion and decreasing glucose, so the improvement in endothelial function could be by indirect mechanisms.

The intra-arterial infusion of GLP-1 in obese subjects with metabolic syndrome improved acetylcholine- and sodium nitroprusside-induced forearm blood flow only in the presence of an intra-arterial infusion of insulin. In contrast, infusion of GLP-1 into the femoral artery after fasting in healthy subjects improved the flow, independently of insulin. Moreover, GLP-1 promotes vasodilation of isolated mesenteric arteries in the absence of insulin in a nitric oxide synthase-dependent manner.

Liraglutide attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and vascular adhesion molecule (VAM) expression in human vascular endothelial cells (hVECs) *in vitro*. Therefore, it may protect against endothelial dysfunction, an early abnormality in vascular disease in diabetic patients. *In vitro* studies demonstrated GLP-1R-mediated inhibition of PAI-1 and VAM expression. Liraglutide treatment also increased nitric oxide synthase (eNOS) activity and reduced intercellular adhesion molecule (ICAM-1) expression in the aortic endothelium, another GLP-1R-dependent effect. All these studies therefore identify a potential molecular mechanism of protection by GLP-1R-mediated liraglutide against endothelial dysfunction [53].

Further studies are required to evaluate the direct and indirect actions of the GLP-1 RAs against native GLP-1 on endothelial function or vascular smooth muscle cells in diabetic and nondiabetic subjects. They should specify whether part or all the observed effects attributed to GLP-1 are mediated by GLP-1R, GLP-1 (9-36) or degradation products that exert vasodilatory effects independent of GLP-1R function.

**6.2. Glp-1 Ras and Coronary Ischaemia.** A great many pre-clinical and clinical studies show that the GLP-1 RAs have a cardioprotective effect. Nevertheless, many of these do not distinguish whether the mechanism by which this effect occurs is direct, through the GLP-1R, indirect via other pathways, or whether they could be potential effects of GLP-1 (9-36).

A beneficial effect of the infusion of GLP-1 (for 72 hours) has been observed in patients with acute myocardial infarction (AMI) and left ventricular dysfunction after reperfusion, with improved ejection fraction and ventricular wall motion. Acute infusion of GLP-1, 30 minutes before a dobutamine stress cardiac ultrasound and 30 minutes afterwards prevented the development of postischaemic myocardial dysfunction [13].

Lonborg et al. investigated the effects of a 6-hour infusion of exenatide compared with placebo during the 15 minutes prior to reperfusion in patients about to undergo a coronary intervention to treat ST-segment elevation myocardial

infarction (STEMI). Exenatide was effective in reducing the size of the infarct in relation to the ischaemic area and increased the myocardial salvage index measured by cardiac magnetic resonance 90 days postinfusion. In contrast, patients treated with exenatide had no reduction in mortality or improvement in left ventricular contractility. Post hoc analyses revealed that a trend towards a smaller final infarct size in patients treated with exenatide versus placebo ( $13 \pm 9$  versus  $17 \pm 14$  g;  $p = 0.11$ ). This cardioprotection described with exenatide was observed in both diabetic and nondiabetic patients [54]. Complementary evidence of the cardioprotective effect of exenatide was obtained in a study that included 58 patients with STEMI and thrombolysis. Compared to placebo, the exenatide group showed an improvement in left ventricular function at 6 months and a reduction in the infarct size at one month [55].

Liraglutide also demonstrated cardioprotection in a trial with 96 patients with STEMI who underwent percutaneous coronary angioplasty. Liraglutide treatment (0.6 mg for two days, 1.2 mg for two days and 1.8 mg for three days) was compared with placebo, finding a better myocardial salvage index in the liraglutide treatment arm ( $0.66 \pm 0.14$  versus  $0.55 \pm 0.15$ ;  $p = 0.001$ ), smaller infarct size ( $15 \pm 12$  versus  $21 \pm 15$ ;  $p = 0.05$ ), and lower high-sensitivity C-reactive protein levels [56].

Thus, native GLP-1 and GLP-1 RAs together produce favourable effects in patients with coronary artery disease, which were initially attributed to direct effects on the myocardium. New findings that call into question GLP-1R expression in the ventricular cardiomyocytes support the hypothesis that this beneficial effect on the myocardium could be mediated by a process independent of the GLP-1R [13].

**6.3. Glp-1 Ras and Heart Failure.** Promising experimental studies in animal models have generated high expectations of the possible benefit of GLP-1 RAs in patients with T2DM and heart failure. Until the moment, there are no published studies in which the effect on heart failure of GLP-1 agonists is the primary objective. Hospital admissions due to heart failure have been explored as secondary objectives. However, there are several clinical trials (<http://www.clinicaltrials.gov>) completed and pending for publication which explore this, such as functional impact of GLP-1 for heart failure treatment (FIGHT), liraglutide and heart failure in type 2 diabetes, evaluating the use of exenatide in people with type 2 diabetes and diastolic heart failure, incretin-based drugs and the risk of heart failure, effects of exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure, and PROCLAIM: effect of AC2592 administered by continuous subcutaneous infusion in subjects with advanced congestive heart failure.

Meta-analyses of phase II/III clinical trials of exenatide, liraglutide, albiglutide, and dulaglutide have shown that they do not increase the risk of hospitalization for heart failure, confirming the findings of cardiovascular safety trials, which we will review later. The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) trial, in particular, showed a significant 12%

reduction in the expanded composite outcome comprising the primary endpoint plus coronary revascularizations and hospitalizations for angina and heart failure. However, there was no significant benefit on heart failure admissions [57]. For the moment, clinical data have demonstrated a neutral effect on the incidence of hospitalization for heart failure; nevertheless, this has to be explored as a primary objective in future trials.

## 7. Current Situation: Cardiovascular Outcome Trials (Cvots) on Glp-1 Receptor Agonists

As mentioned above, as of 2008, specific studies must be conducted in all new drugs for the treatment of T2DM to demonstrate their cardiovascular safety. These are performed in order to prove noninferiority as regards the appearance of MACE (major adverse cardiovascular events) with anti-diabetic drugs. A multitude of studies has been performed aimed at demonstrating this noninferiority: TECOS, SAVOR TIMI 53, EXAMINE, ELIXA, EMPA-REG, LEADER, SUSTAIN-6, CANVAS, and EXSCEL (Table 2). Next, we will discuss those that were carried out with GLP-1 receptor analogues: ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, and EXSCEL [58].

**7.1. ELIXA Study.** The ELIXA study (evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome) was the first safety study carried out on GLP-1 RAs and was published in December 2015. A total of 6068 patients were included, randomised to treatment with lixisenatide  $10 \mu\text{g}$  daily (which could be increased to  $20 \mu\text{g}$  at the investigator's discretion) or placebo. The aim of the study was to demonstrate the noninferiority of lixisenatide compared with placebo, both with the standard treatment that they required, on the development of MACE. The primary endpoint was the time to occurrence of any of the following events: death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina. Other secondary endpoints were a composite of the primary endpoint or hospitalisation for heart failure and a composite of the primary endpoint and hospitalisation for heart failure or coronary revascularisation procedures.

The patients included in this trial were all patients with T2DM who had a myocardial infarction or who had been hospitalized for unstable angina within the previous 180 days (secondary prevention). Mean follow-up was 25 months in each group.

With respect to the primary endpoint results, lixisenatide showed noninferiority to placebo (hazard ratio [HR] = 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.89–1.17;  $p < 0.001$ ) but not superiority ( $p = 0.81$ ). Analysing the different components separately, the number of deaths from cardiovascular causes ( $p = 0.85$ ), nonfatal myocardial infarction ( $p = 0.71$ ), nonfatal stroke ( $p = 0.54$ ), and hospitalisation for unstable angina ( $p = 0.81$ ) was also similar in both groups. The same occurred with hospitalization for heart failure ( $p = 0.75$ ), coronary revascularisation, and death from any cause.

Within other CVRFs, a modest but significant between-group difference in the change in body weight from baseline was apparent at 12 weeks ( $-0.6$  kg in the lixisenatide group

TABLE 2: Comparison of studies conducted to evaluate cardiovascular events in drugs for type 2 diabetes.

		(a)															
Drug	Intervention	Primary endpoint\	N	Mean age (years)	Mean HbA1c level (%)	Follow-up time (years)	Previous cardiovascular status of patients	Class	HR	Class	HR	Class	HR	Class	HR	Class	HR
SAVOR TMI	Add saxagliptin versus placebo to standard of care	CV death, AMI, or stroke	18,286	2.1	8.65	2.1	≥40	Primary	0.91 (p = 0.39)	ESCEL	0.91 (p = 0.39)	ESCEL	0.91 (p = 0.39)	ESCEL	0.91 (p = 0.39)	ESCEL	0.91 (p = 0.39)
EXAMINE	Add alogliptin versus placebo to standard of care	CV death, AMI, or stroke	5380	1.5	8.4-11	1.5	≥18	Primary	0.91 (p = 0.39)	SUSTAIN 6	0.74 (p < 0.001)	SUSTAIN 6	0.74 (p < 0.001)	SUSTAIN 6	0.74 (p < 0.001)	SUSTAIN 6	0.74 (p < 0.001)
TEGOS	Stagiprotin versus placebo	CV death, AMI, unstable angina, or stroke	14,724	3	8.5-11	3	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	LEADER	0.87 (p = 0.007)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)
ELIXA	Lixisenatide versus placebo	CV death, AMI, unstable angina, or stroke	6076	2.1	8.30	2.7	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	BMPA/BEG	0.82 (p = 0.001)	BMPA/BEG	0.82 (p = 0.001)	BMPA/BEG	0.82 (p = 0.001)	BMPA/BEG	0.82 (p = 0.001)
BMPA/BEG outcome	Empagliflozin 10 mg versus 25 mg versus placebo	CV death, AMI, or stroke	7000	3.1	7-10	3.1	≥18	Primary	0.91 (p = 0.39)	EMPA/REG	0.86 (p = 0.001)	EMPA/REG	0.86 (p = 0.001)	EMPA/REG	0.86 (p = 0.001)	EMPA/REG	0.86 (p = 0.001)
LEADER	Liraglutide versus placebo	CV death, AMI, or stroke	9340	3.8	8.50	3.7	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	LEADER	0.87 (p = 0.007)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)
SUSTAIN 6	Semaglutide 0.5 mg versus 1 mg versus placebo	CV death, AMI, or stroke	3289	1.99	8.50	2.7	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	LEADER	0.87 (p = 0.007)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)
ESCEL	Ertugliflozin 5 mg weekly versus placebo	CV death, AMI, or stroke	14,752	3.2	8.5-10	3.2	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	LEADER	0.87 (p = 0.007)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)
CANVAS	Canagliflozin 300 mg versus canagliflozin 100 mg versus placebo	CV death, AMI, or stroke	10,142	5.69	8.5-10	5.69	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	LEADER	0.87 (p = 0.007)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)
CANVAS	Canagliflozin 100 mg with optional increase to 300 mg versus placebo	CV death, AMI, or stroke	6030	5.912	8.5-10	5.912	≥50	Primary	0.91 (p = 0.39)	LEADER	0.87 (p = 0.007)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)	LEADER	0.86 (p = 0.046)

(a)

(b)

AMI: acute myocardial infarction; CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease; HF: heart failure; HR: hazard ratio; MACE: major adverse cardiovascular events.

versus  $-0.0$  kg in the placebo group,  $p < 0.001$ ). This relative weight difference was sustained throughout the follow-up period. A modest relative difference (lixisenatide minus placebo) in systolic blood pressure in the lixisenatide group as compared with the placebo group was sustained throughout follow-up, with an average difference across all visits of  $-0.8$  mmHg (95% CI,  $-1.3$  to  $-0.3$ ) in favor of lixisenatide ( $p = 0.001$ ).

Thus, lixisenatide showed a neutral cardiovascular profile in patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome [59].

**7.2. LEADER Study.** The LEADER trial, published in July 2016, was conducted to study the cardiovascular effect of liraglutide when added to standard treatment for T2DM. The study included 9340 patients who were randomised to treatment with liraglutide (up to a maximum dose of 1.8 mg/day) or placebo. The primary composite outcome was the time to occurrence of the first MACE: death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Secondary outcomes included the time to occurrence of the first event: expanded composite cardiovascular outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularisation, hospitalisation for unstable angina, or hospitalisation for heart failure), death from any cause, and each of the individual components of the expanded composite cardiovascular outcome.

Mean follow-up was 3.8 years. Individuals included were either patients with high cardiovascular risk ( $>50$  years with established CVD) or  $>60$  years with at least one CVRF. With these criteria, approximately 80% of all the patients included had a history of CVD and was, therefore, on secondary prevention, and 20% was on primary prevention.

With respect to primary outcomes, the liraglutide group had a statistically significant lower risk of MACE compared with placebo (HR = 0.87; 95% CI, 0.78–0.97). With respect to deaths from cardiovascular causes, the risk was also lower in the liraglutide group (HR = 0.78; 95% CI, 0.66–0.93  $p = 0.007$ ). The risk of death from any cause was also lower in the liraglutide group (HR = 0.85; 95% CI, 0.74–0.97;  $p = 0.02$ ), as was the risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, but the results were not statistically significant.

Analysis of the secondary composite outcome of microvascular complications (nephropathy and retinopathy) showed that the liraglutide group had lower risk (HR = 0.84; 95% CI, 0.73–0.97;  $p = 0.02$ ). In terms of nephropathy alone, there was also lower risk in the liraglutide group (HR = 0.78; 95% CI, 0.67–0.92;  $p = 0.003$ ), although the risk of retinopathy (HR = 1.15; 95% CI, 0.87–1.52;  $p = 0.33$ ) rose slightly but not significantly, in the liraglutide group (probably related to better early glycaemic control).

Significant differences were also observed as regards other CVRFs between the group treated with liraglutide and the placebo group. Weight loss was  $-2.3$  kg greater in the liraglutide group, together with a greater decrease in

SBP ( $-1.2$  mmHg) and DBP ( $-0.6$  mmHg). The liraglutide group showed a mean increase in heart rate of 3 bpm.

In this trial, patients on treatment with liraglutide had a lower risk of presenting the primary outcome and a lower risk of cardiovascular death and death from any cause and microvascular complications, demonstrating superiority in terms of cardiovascular safety. The number of patients needed to treat (NNT) to prevent an episode in 3 years was 66 for the primary outcome and 98 for death from any cause [60].

**7.3. SUSTAIN-6.** The SUSTAIN-6 trial (cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes) was conducted to determine the cardiovascular safety of semaglutide compared to placebo, both in the presence of standard treatment, and was published in September 2016. Semaglutide is a new GLP-1 RA that has still not been approved for the treatment of T2DM; it has a long half-life (6–7 days), which enables weekly subcutaneous administration.

SUSTAIN-6 was a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. It included 3297 patients who were randomised 1:1:1:1 to treatment with semaglutide 0.5 mg, semaglutide 1 mg, or placebo (two doses similar to those of the semaglutide treatment).

The primary composite outcome was the time to occurrence of the first MACE: death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Secondary outcomes included the time to occurrence of the first event: expanded composite cardiovascular outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularisation, hospitalisation for unstable angina, or hospitalisation for heart failure) and death from any cause and each of the individual components of the expanded composite cardiovascular outcome. Retinopathy and follow-up of nephropathy were also assessed.

As in the LEADER trial, patients included in SUSTAIN-6 were patients with very high cardiovascular risks who were  $\geq 50$  years old with established CVD (coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, chronic kidney disease stage III or greater, or heart failure NYHA class II or III) or  $\geq 60$  years old with at least one CVRF. Mean follow-up was 2.1 years. Of the 3297 patients, 2735 (83.0%) had established cardiovascular disease (including chronic kidney disease of stage 3 or higher), 1940 patients (58.8%) had established cardiovascular disease without chronic kidney disease, 353 (10.7%) had chronic kidney disease only, and 442 (13.4%) had both cardiovascular disease and kidney disease; 17% of the patients had cardiovascular risk factors and was 60 years of age or older.

With respect to the primary outcome results of the semaglutide group, the first cardiovascular episode presented on 108 occasions (1648 patients; 6.6% of them with at least one episode) compared to 146 episodes in the placebo group (1649 patients; 8%), which implies a HR = 0.74 (95% CI, 0.58–0.95),  $p < 0.001$  for noninferiority and  $p = 0.02$  for superiority. The first episode of nonfatal myocardial infarction occurred on 47 occasions in the semaglutide group and in 64 in the placebo group:

HR=0.74 (95% CI, 0.51–1.08;  $p=0.12$ ), a difference that was not significant. With respect to nonfatal stroke, the semaglutide group presented 27 episodes compared with 44 in the placebo group: HR=0.61 (95% CI, 0.38–0.99;  $p=0.04$ ). The risk of cardiovascular death was similar in both groups ( $p=0.92$ ), nor were differences observed in death from any other cause ( $p=0.79$ ).

Significant differences were also observed as regards other CVRFs between the group treated with semaglutide and the placebo group. The semaglutide group presented a reduction in HbA1c of  $-1.1\%$  in patients who received the 0.5 mg dose and  $-1.4\%$  in those treated with the 1 mg dose, both with significant differences with the placebo group ( $p < 0.001$ ). During the trial, the use of antidiabetic medication in the placebo group was much greater than in the semaglutide group, and they tended to take insulin more than twice as frequently. Weight loss was  $-3.6$  kg greater in the semaglutide 0.5 mg group and  $-4.9$  kg in the semaglutide 1 mg group. In the placebo group, weight losses of  $-0.7$  kg and  $-0.5$  kg were observed, respectively. Compared to the placebo group, the weight loss in the semaglutide group was 2.9 kg in those who received doses of 0.5 mg and 4.3 kg in those who received 1 mg ( $p < 0.001$ ). The semaglutide group also presented a decrease in SBP of  $-1.3$  mmHg (0.5 mg) and  $-2.6$  mmHg (1 mg), compared with placebo ( $p < 0.001$ ). As with liraglutide, the semaglutide group showed an increase in heart rate with respect to placebo of 2 bpm (0.5 mg group) and 2.5 bpm (1 mg) ( $p < 0.001$ ).

Fifty diabetic retinopathy complications occurred in the semaglutide arm and 29 in the placebo arm (HR=1.76; 95% CI, 1.11–2.78;  $p=0.02$ ). These differences were observed early in the trial. With respect to retinopathy treatments, photocoagulation was required on 38 occasions in the semaglutide group versus 20 in the placebo group and intravitreal agents on 16 occasions with semaglutide versus 13 with placebo. Complications such as vitreous haemorrhage occurred on 16 occasions (semaglutide) versus 7 (placebo), while 5 (semaglutide) patients versus 1 (placebo) developed diabetes-related blindness. Of the 79 patients with retinopathy complications, 66 (83.5%) had preexisting retinopathy (42 of 50 in the semaglutide group [84%], and 24 of 29 in the placebo group [82.8%]) [61, 62]. Worsening of retinopathy was related to the presence of retinopathy at the start of the study, poor baseline metabolic control and with greater reductions in HbA1c in the first 16 weeks of the trial [63].

As regards the appearance of new nephropathy or worsening of existing nephropathy, there were 62 episodes in the semaglutide arm and 100 in the placebo group (HR=0.64; 95% CI, 0.46–0.88;  $p=0.005$ ).

In this trial, patients on semaglutide treatment had a 26% lower risk of developing the primary outcome. This lower risk is attributed above all to the significantly lower risk of developing nonfatal stroke (39%) and a nonsignificant reduction in the risk of developing a nonfatal myocardial infarction (26%), since no differences were observed as regards cardiovascular death. The NNT to avoid this primary event would be 45 for 24 months. Thus, semaglutide shows superiority as regards cardiovascular safety [64].

**7.4. EXSCEL.** The EXSCEL trial (exenatide study of cardiovascular event lowering), published in September 2017, was conducted to demonstrate the cardiovascular safety of extended-release exenatide versus placebo, both administered with standard treatment. This study included the largest number of patients with T2DM among the cardiovascular safety studies conducted with GLP-1 RAs (more than 14,752 patients, in 687 centres in 35 countries) with a wide variety of cardiovascular situations. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive subcutaneous injections of extended-release exenatide at a dose of 2 mg or matching placebo once weekly.

The primary outcome was defined as the first occurrence of any component of the composite outcome of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke (three-component MACE outcome), in a time-to-event analysis. Secondary outcomes included death from any cause, death from cardiovascular causes, and the first occurrence of nonfatal or fatal myocardial infarction, nonfatal or fatal stroke, hospitalization for acute coronary syndrome, and hospitalization for heart failure, in time-to-event analyses.

The trial was designed such that approximately 70% of enrolled patients would have had previous cardiovascular events, and 30% would not have had previous cardiovascular events. Of the 14,752 patients (of whom 10,782), 73.1% had previous cardiovascular disease. The median duration of follow-up was 3.2 years.

Weekly exenatide did not increase the incidence of the first episode of MACE (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke) compared to placebo (HR=0.91; 95% CI, 0.83–1.00;  $p < 0.001$  for noninferiority). Fewer episodes were observed with exenatide (839; 11.4%) than with placebo (905; 12.2%), but statistical significance was not reached to demonstrate superiority ( $p=0.061$ ). The rates of the first fatal or nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal stroke, and other secondary outcomes did not differ significantly between the two groups. Additionally, in a prespecified secondary analysis, patients treated with weekly exenatide had a 14% lower incidence of death from all causes compared to placebo (HR=0.86; 95% CI, 0.77–0.97). Therefore, the incidence of MACE did not differ between weekly exenatide and placebo [65].

Within other CVRFs, the mean glycated hemoglobin level was 0.7 percentage points lower in the exenatide group than in the placebo group (95% confidence interval [CI],  $-0.7$  to  $-0.6$ ). Overall, least-square mean values were also lower with exenatide than with placebo with respect to body weight (difference of  $-1.27$  kg), systolic blood pressure ( $-1.57$  mmHg), low-density lipoprotein cholesterol ( $-1.5$  mg per deciliter [ $-0.04$  mmol per liter]), and triglycerides ( $-1.8$  mg per deciliter [ $-0.02$  mmol per liter]); values were higher in the exenatide group than in the placebo group with respect to diastolic blood pressure (difference of 0.25 mmHg).

To conclude, once-weekly administration of extended-release exenatide in patients with type 2 diabetes at a wide

range of cardiovascular risk appeared not to cause an increase in their overall cardiovascular risk.

CV safety trials conducted to meet the FDA guidance generally use an efficient trial design that enrolls patients with more advanced atherosclerotic CV risk or established CVD to accrue sufficient events in a timely manner. However, a major limitation of such an approach is that the safety population is not representative of patients in ambulatory diabetes care, thereby raising questions about generalizability. Differences in baseline characteristics of the patient population recruited as well as in trial design and protocol make it difficult to compare results from these trials and inappropriate to reliably assess relative benefits of therapies.

Another notable finding is that the favorable CV outcome benefit observed in LEADER and SUSTAIN-6 contrasts with the null results seen with other GLP-1 RA, lixisenatide, and ELIXA trial, which enrolled patients within 180 days of acute coronary syndrome or EXSCEL trial. Although the exact reasons are not clear, this discrepancy might be related to differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Another explanation for the contrasting results might be the trial differences in the enrollment of lower-risk versus higher-risk patients and between the time of follow-up.

## 8. Conclusions

Recent clinical trials aimed at studying cardiovascular episodes associated with the use of antidiabetics have increased our understanding of the potential effects of drugs for T2DM on cardiovascular risk. Clinical trials conducted with GLP-1 RAs and CVOTs present considerable differences in design and enrollment which limits comparisons among them. Liraglutide and semaglutide showed superiority in cardiovascular benefit compared with placebo, both in the presence of standard treatment. Lixisenatide and extended-release exenatide were neutral, that is, they are safe from a cardiovascular point of view, but for the moment they have not demonstrated to provide any benefit.

Although many of the mechanisms by which liraglutide and semaglutide produce a cardiovascular benefit are still unknown (the antiatherosclerotic action hypothesis is prevailing), it would be desirable for these benefits to be incorporated into the therapeutic algorithms routinely used in clinical practice.

Since cardiovascular disease continues to be the leading cause of death in patients with T2DM, the prevention of cardiovascular complications and the cardiovascular safety of the treatment in individuals who have already developed a cardiovascular episode should be a primary objective when selecting treatment for our patients.

## Disclosure

The authors take full responsibility for the content and conclusions stated in this manuscript. Novo Nordisk neither influenced the content of this publication nor was it involved in the study design, data collection, analysis, or interpretation.

## Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgments

This manuscript was supported by a grant from Novo Nordisk in respect of publication costs. Medical writing, statistical analysis, and editorial assistance was provided by a medical scientific consultancy and funded by a grant from Novo Nordisk.

## References

- [1] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes*, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 7th edition, 2015.
- [2] American Diabetes Association, "Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 4, pp. 1033–1046, 2013.
- [3] F. Soriguer, A. Goday, A. Bosch-Comas et al., "Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study," *Diabetologia*, vol. 55, no. 1, pp. 88–93, 2012.
- [4] S. Rao Kondapally Seshasai, S. Kaptoge, A. Thompson et al., "Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death," *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 13, article 1281, 2011.
- [5] I. Sayago-Silva, F. García-López, and J. Segovia-Cubero, "Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años," *Revista Española de Cardiología*, vol. 66, no. 8, pp. 649–656, 2013.
- [6] W. B. Kannel and D. L. McGee, "Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study," *JAMA*, vol. 241, no. 19, pp. 2035–2038, 1979.
- [7] J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton, D. Wentworth, and The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, "Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial," *Diabetes Care*, vol. 16, no. 2, pp. 434–444, 1993.
- [8] A. Chawla, R. Chawla, and S. Jaggi, "Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?," *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 20, no. 4, pp. 546–551, 2016.
- [9] J. M. Millaruelo, "Continuum en la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético," *Suplemento Extraordinario, Diabetes Práctica*, vol. 8, pp. 2–9, 2013.
- [10] V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black et al., "The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease)," *Circulation*, vol. 114, no. 25, pp. 2850–2870, 2006.
- [11] US Department of Health and Human Services FaDA and Center for Drug Evaluation and Research (CDER), "Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes," 2008, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
- [12] W. Creutzfeldt, "The incretin concept today," *Diabetologia*, vol. 16, no. 2, pp. 75–85, 1979.

- [13] J. R. Ussher and D. J. Drucker, "Cardiovascular actions of incretin-based therapies," *Circulation Research*, vol. 114, no. 11, pp. 1788–1803, 2014.
- [14] L. K. Phillips and J. B. Prins, "Update on incretin hormones," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1243, no. 1, pp. E55–E74, 2011.
- [15] J. F. Ascaso, "Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos," *Medicina Clínica*, vol. 143, no. 3, pp. 117–123, 2014.
- [16] C. Bianchi and S. Del Prato, "Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes – outcomes lessons learned from large clinical trials," *The Review of Diabetic Studies*, vol. 8, no. 3, pp. 432–440, 2011.
- [17] R. A. DeFronzo, R. E. Ratner, J. Han, D. D. Kim, M. S. Fineman, and A. D. Baron, "Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1092–1100, 2005.
- [18] L. Prasad-Reddy and D. Isaacs, "A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond," *Drugs in Context*, vol. 4, article 212283, pp. 1–19, 2015.
- [19] J. B. Buse, J. Rosenstock, G. Sesti et al., "Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)," *Lancet*, vol. 374, no. 9683, pp. 39–47, 2009.
- [20] C. Wysham, T. Blevins, R. Arakaki et al., "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*, vol. 37, no. 8, pp. 2159–2167, 2014.
- [21] Y. Saisho, "Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease?," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, no. 12, pp. 18381–18406, 2014.
- [22] A. Ciriello, K. Esposito, L. Piconi et al., "Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients," *Diabetes*, vol. 57, no. 5, pp. 1349–1354, 2008.
- [23] F. Merino, T. Visboll, A. Philis-Tsimikas et al., "Determinación del Control Glucémico Mediante Monitorización Continua de Glucosa (MCG) en Pacientes con DM2 Tratados con IDegLir, Poster Presentado en el 58º Congreso de la SEEN, Novo Nordisk, Málaga, 2016.
- [24] E. Menéndez, E. Delgado, F. Fernández-Vega et al., "Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es study," *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, vol. 69, no. 6, pp. 572–578, 2016.
- [25] F. Sun, S. Wu, S. Guo et al., "Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 110, no. 1, pp. 26–37, 2015.
- [26] T. Okerson, P. Yan, A. Stonehouse, and R. Brodows, "Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes," *American Journal of Hypertension*, vol. 23, no. 3, pp. 334–339, 2010.
- [27] D. Russell-Jones, A. Vaag, O. Schmitz et al., "Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial," *Diabetologia*, vol. 52, no. 10, pp. 2046–2055, 2009.
- [28] L. E. Robinson, T. A. Holt, K. Rees, H. S. Randeva, and J. P. O'Hare, "Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 3, no. 1, article e001986, 2013.
- [29] F. Sun, S. Wu, J. Wang et al., "Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis," *Clinical Therapeutics*, vol. 37, no. 1, pp. 225–241.e8, 2015.
- [30] A. C. St-Pierre, B. Cantin, G. R. Dagenais et al., "Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec cardiovascular study," *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, vol. 25, no. 3, pp. 553–559, 2005.
- [31] J. Plutzky, A. Garber, A. D. Toffi, and N. R. Poulter, "A meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes," *Diabetologia*, vol. 52, p. S299, 2009.
- [32] D. C. Klonoff, J. B. Buse, L. L. Nielsen et al., "Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 24, no. 1, pp. 275–286, 2008.
- [33] B. Gallwitz, J. Guzman, F. Dotta et al., "Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUR-EXA): an open-label, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 379, no. 9833, pp. 2270–2278, 2012.
- [34] R. Simo, B. Guerci, G. Schernthaner et al., "Long-term administration of exenatide and changes in body weight and markers of cardiovascular risk: a comparative study with glimepiride," *Diabetologia*, vol. 55, p. S332, 2012.
- [35] L. Li, Z. Miao, R. Liu, M. Yang, H. Liu, and G. Yang, "Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism," *Molecular Medicine*, vol. 17, no. 11–12, pp. 1168–1178, 2011.
- [36] S. Dar, A. A. Tahrani, and M. K. Piya, "The role of GLP-1 receptor agonists as weight loss agents in patients with and without type 2 diabetes," *Practical Diabetes*, vol. 32, no. 8, pp. 297–300b, 2015.
- [37] L. Blonde, E. J. Klein, J. Han et al., "Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 8, no. 4, pp. 436–447, 2006.
- [38] M. C. Riddle, R. R. Henry, T. H. Poon et al., "Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 22, no. 6, pp. 483–491, 2006.
- [39] R. M. Bergenstal, C. Wysham, L. MacConnell et al., "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial," *The Lancet*, vol. 376, no. 9739, pp. 431–439, 2010.
- [40] A. Garber, R. Henry, R. Ratner et al., "Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial," *The Lancet*, vol. 373, no. 9662, pp. 473–481, 2009.
- [41] M. Nauck, A. Frid, K. Hermansen et al., "Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD



- (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study." *Diabetes Care*, vol. 32, no. 1, pp. 84–90, 2009.
- [42] B. Zinman, J. Gerich, J. B. Buse et al., "Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 7, pp. 1224–1230, 2009.
- [43] K. Niswender, X. Pi-Sunyer, J. Buse et al., "Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, no. 1, pp. 42–54, 2013.
- [44] X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka et al., "A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management," *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 1, pp. 11–22, 2015.
- [45] V. A. Fonseca, R. Alvarado-Ruiz, D. Raccach et al., "Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono)," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 6, pp. 1225–1231, 2012.
- [46] B. Ahrén, A. Leguizamo Dimas, P. Miossec, S. Saubadu, and R. Aronson, "Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M)," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 9, pp. 2543–2550, 2013.
- [47] M. Pinget, R. Goldenberg, E. Niemoeller, I. Muehlen-Bartmer, H. Guo, and R. Aronson, "Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P)," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, no. 11, pp. 1000–1007, 2013.
- [48] G. Umpierrez, S. Tofé Povedano, F. Pérez Manghi, L. Shurzinske, and V. Pechtner, "Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3)," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 8, pp. 2168–2176, 2014.
- [49] M. Nauck, R. S. Weinstein, G. E. Umpierrez, B. Guerci, Z. Skrivaneck, and Z. Milicevic, "Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5)," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 8, pp. 2149–2158, 2014.
- [50] J. Reusch, M. W. Stewart, C. M. Perkins et al., "Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 16, no. 12, pp. 1257–1264, 2014.
- [51] P. D. Home, P. Shamanna, M. Stewart et al., "Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 17, no. 2, pp. 179–187, 2015.
- [52] B. Ahrén, S. L. Johnson, M. Stewart et al., "HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 8, pp. 2141–2148, 2014.
- [53] T. Gaspari, HongBin Liu, I. Welmgoda et al., "A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE<sup>-/-</sup> mouse model," *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 8, no. 2, pp. 117–124, 2011.
- [54] J. Lønborg, N. Vejlstrop, H. Kelbæk et al., "Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction," *European Heart Journal*, vol. 33, no. 12, pp. 1491–1499, 2012.
- [55] J. S. Woo, W. Kim, S. J. Ha et al., "Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 33, no. 9, pp. 2252–2260, 2013.
- [56] W. R. Chen, Y. D. Chen, F. Tian et al., "Effects of liraglutide on reperfusion injury in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction," *Circulation: Cardiovascular Imaging*, vol. 9, no. 12, article e005146, 2016.
- [57] A. J. Scheen, "GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes," *Diabetes & Metabolism*, vol. 43, Supplement 1, pp. 2S13–2S19, 2017.
- [58] O. Schnell, L. Rydén, E. Standl, A. Ceriello, and on behalf of the D&CVD EASD Study Group, "Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 15, no. 1, p. 139, 2016.
- [59] M. Pfeffer, B. Claggett, R. Diaz et al., "Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome," *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 23, pp. 2247–2257, 2015.
- [60] S. Marso, G. Daniels, K. Brown-Frandsen et al., "Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 4, pp. 311–322, 2016.
- [61] K. Dahl-Jørgensen, O. Brinchmann-Hansen, K. F. Hanssen, L. Sandvik, and O. Aagaenaes, "Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study," *BMJ*, vol. 290, no. 6471, pp. 811–815, 1985.
- [62] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, "Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial," *Archives of Ophthalmology*, vol. 116, no. 7, pp. 874–886, 1998.
- [63] T. Vilsboll, "Cardiovascular outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus (SUSTAIN 6). Oral communication," in *American Diabetes Association 77th scientific sessions*, San Diego, CA, USA, 2017.
- [64] S. P. Marso, S. C. Bain, A. Consoletti et al., "Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, pp. 1–1175, 2016.
- [65] R. R. Holman, M. A. Bethel, R. J. Mentz et al., "Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 19, pp. 1834–1844, 2017.



## GLP 1 receptor agonists, glycemic variability, oxidative stress and acute coronary syndrome

María Isabel del Olmo García<sup>a,b,\*</sup>, Juan Francisco Merino-Torres<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario La Fe (Valencia), Spain

<sup>b</sup> Unidad Mixta Investigación Endocrinología, Nutrición y Dietética, IIS La Fe, Spain

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Universitat de València, Spain



### ABSTRACT

Glycemic variability (GV) has been recently described as an independent cardiovascular risk factor in patients with acute coronary syndrome (ACS). Also, new findings suggest that GV plays an important role in the development of complications related to impaired glucose metabolism and oxidative stress. On the other hand, although treatment for diabetes can reduce HbA1c in a similar extent their effectiveness over GV can be radically different. Patients in the acute setting of a coronary syndrome should be strictly monitored to maintain glucose within recommended values; avoiding values lower than 90 mg/dL (5 mmol/L) and higher than 180 mg/dL (10 mmol/L). Also, evidence suggests the importance of not only maintaining glucose within certain values but also decreasing short-term GV as it has been associated with an increase in MACE in these patients. GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) have demonstrated a decrease in GV and oxidative stress; therefore, the aim of this paper is to hypothesize the beneficial effect of GLP-1 RA in short-term GV and oxidative stress during the initial period of an ACS.

### Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major cause of atherosclerosis. T2DM major cause of morbidity and mortality is related to vascular complications [1]. Therefore, the prevention of progression of macrovascular complications in our patients with diabetes should be prioritized.

Atherosclerosis in T2DM patients has been proven to be caused by an increase in glucose variability which results in an increase in oxidative stress which at the same time causes vascular endothelial impairment. Hence, it would seem important to reduce oxidative stress by reducing glycemic variability and therefore protect endothelial function in our diabetic patients.

On the other hand, studies performed with different treatments point out different effects over GV and oxidative stress. This indicates that although different treatments for diabetes may reduce HbA1c to the same extent, their effectiveness in reducing GV can differ considerably. Both GLP 1 receptor agonists and sodium glucose co-transporter 2 inhibitors have demonstrated statistical and clinical significant improvements in GV [2].

Added to this, the LEADER trial revealed that the use of a GLP-1 receptor agonist such as liraglutide decreased the risk of cardiovascular events in a T2DM population with high-risk of these events [3].

Moreover, glucose control in hospital setting in patients with acute coronary syndrome remains extremely debated. Hypoglycemia in these

patients has demonstrated to be extremely deleterious. Guidelines suggest values between 140 and 180 mg/dL (7.77–10 mmol/L) during hospital stay and to avoid glucose values below 90 mg/dL (5 mmol/L) [4]. Recently, it seems that glucose values should not only be on a given interval, but also GV should be avoided during hospital stay because it seems to be a strong predictor of MACE in this population. Recently investigations point out the importance of developing studies which explore the effect of reducing short-term GV in the acute phase of myocardial infarction.

In this paper, we hypothesize the potential beneficial mechanism of GLP-1 receptor agonists reducing glycemic variability and oxidative stress; And therefore, the potential use of these pharmacological agents in the early phase of an acute macrovascular disease due to these possible beneficial effects.

### Methods

We conducted a systematic review to identify the most relevant information about GLP-1 receptor agonists, glycemic variability and oxidative stress. The investigated sources were health science databases (Medline, Scopus, etc.), electronic libraries (Science Direct), electronic journals (PubMed) which contain texts with bibliographic references, abstracts or full text databases, dictionaries and health science encyclopedias (MedlinePlus).

An extensive search approach was performed, applying the

\* Corresponding author at: Hospital Universitario La Fe (Valencia), Spain.

E-mail address: [maribeldelolmo@gmail.com](mailto:maribeldelolmo@gmail.com) (M.I. del Olmo García).

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109504>

Received 10 October 2019; Received in revised form 8 November 2019; Accepted 16 November 2019  
0306-9877/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

thesauruses of the databases and a complementary combination of the search terms ("GLP-1 receptor agonist", "glycemic variability" and "oxidative stress"). A review of the abstracts and full texts of more than 150 publications was conducted. No language restriction was set, but English and Spanish were given preference. The search was not restricted by date, but articles published in the last nine years (2010–2019) were prioritized. Manuscripts considered referential on the subject were included regardless of the date of publication.

### Evaluation of the hypothesis

#### *Glycemic variability as a cardiovascular risk factor in patients with ischemic heart disease*

Not solely hypoglycemia and hyperglycemia may affect deleteriously diabetic patients with ischemic heart disease; this pernicious effect can be extended to glycemic variability (GV). GV includes both downward and upward acute glucose fluctuations. GV is usually defined by the measurement of glucose swings or other related parameters over a given period of time. This definition covers two prevailing grades of measurements: short-term GV, represented by both inter-day and intra-day glucose fluctuations, and long-term GV, based on sequential determinations of fasting and postprandial glucose over a longer period of time and usually incorporating HbA<sub>1c</sub>. Short-term GV is usually calculated by the use of a continuous glucose monitoring system (CGMS) which can continuously measure interstitial glucose levels, and therefore permits an accurate evaluation of GV [5–7]. CGMS permits us to calculate different parameters such as mean glucose and standard deviation (SD), mean amplitude of glucose excursions (MAGE), coefficient of variation (CoV), mean of daily differences (MODD); which allows a correct interpretation of short-term GV.

Nowadays there is still a large-scale controversy about GV as a predictive risk factor for cardiovascular complications. At hospital setting, findings from one study suggested that GV keeps being a risk factor for a longer hospital stay. Short-term and long-term mortality also seem to be increased both in diabetic and non-diabetic patient with higher GV [7–9]. But these findings not only remain as a risk at hospital setting; Su et al described that a high GV (measured with MAGE) at hospital admission for an AMI was associated to the 12-month risk of a major cardiovascular event (MACE). A higher cardiac mortality was observed in those patients with higher MAGE compared to those AMI patients with MAGE levels less than 70 mg/dL (3.89 mmol/L) (8.9 vs. 2.1%;  $P = 0.02$ ). This study demonstrated that high MAGE on hospital admission was a solid and independent predictor of the development of MACEs in patients with AMI. Interestingly, this observation could not be coupled with HbA<sub>1c</sub> levels [10].

GV has also been correlated with macrovascular complications such as acute coronary syndrome severity [11]. GV in patients with ACS demonstrated to be a powerful independent predictive factor of midterm MACE in patients with diabetes and acute coronary syndrome. Again, GV was the strongest independent predictor of increased risk of midterm MACE in this population.

Recently, Gerbaud et al have performed a pilot study which reflects "a real-life study" in which they evaluated consecutively all the subjects hospitalized with an acute coronary syndrome and diabetes. This study explored the association between GV, conclusively proved cardiac parameters and known cardiovascular risk factors and midterm MACE in patients with diabetes and ACS. Their results demonstrated that elevated GV determined by standard deviation (SD) was the best predictor of a higher risk of midterm MACE in these patients [12].

Interestingly, the odds ratio for  $GV > 48 \text{ mg/dL } (> 2.66 \text{ mmol/L})$  was superior to reduced left ventricular ejection fraction and high Syntax Score, two recognized cardiovascular parameters associated with the development of MACE. GV also appears to be a better predictive factor of midterm MACE than the Global Registry of Acute Coronary Events score (GRACE score) in subjects with diabetes and

ACS.

Other groups have found an intriguing association between GV and coronary plaque vulnerability. Teraguchi et al demonstrated that subjects with AMI and higher MAGE were more prone to have coronary plaque rupture at the established lesions, compared with those with lower MAGE. This evidenced that high MAGE is associated with increased coronary plaque vulnerability at the established lesions [13,14]. On the other hand, Gohbara et al demonstrated that MAGE measured promptly after the first-episode onset of an ACS identified subjects with thin-cap fibroatheroma at the non-culprit plaque with mild-moderate stenosis in the non-culprit vessel. MAGE evaluation could therefore identify a subset of patients who would benefit from a more aggressive treatment in order to prevent recurrence of acute coronary syndrome [15].

Another study performed by the same group abovementioned, prospectively investigated the clinical impact of GV, as determined by CGMS, on left ventricular remodeling and infarct size at 7 months from admission assessed by cardiac MRI. All patients presented a first ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The study did not find correlation with infarct size, however, the principal finding of the present study was that MAGE determined by CGMS was an independent predictor of left ventricular remodeling in the chronic phase of a first ST-segment elevation myocardial infarction [16].

Many large trials have not found a benefit of strict control of blood glucose in the acute phase of myocardial infarction. Short-term GV will perhaps become the target for diabetes management in the acute phase of acute coronary syndrome. Recently, the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) trial showed a reduction in occurrence of MACE with the use of liraglutide (a glucagon-like peptide analog) versus placebo in patients with type 2 diabetes with a high cardiovascular risk [3]. However, to the best of our knowledge, no study has attempted to evaluate the effect of reducing short-term GV in the acute phase of myocardial infarction [12].

#### *Oxidative stress in acute coronary syndrome*

An elevated generation of reactive oxygen species (ROS) and increased oxidative stress leads to vascular dysfunction as indicated in previous studies. Oxidative stress is therefore a milestone mechanism in the existence and evolution of atherosclerosis [17].

In an oxidative stress environment, macrophages that are loaded with oxidized LDL and other lipids bring about the accumulation of foamy cells and fatty streaks [18]. These macrophages generate more ROS by arising a radical chain reaction and producing multiple growth factors that lead to the breakthrough of atherosclerosis [19]. It is universally accepted that the occurrence of oxidative stress together with an impairment in the equilibrium between ROS and antioxidants promotes an increase in plaque vulnerability and coronary artery disease [20].

The association between oxidative stress and atherosclerosis seems clear. The relationship between acute coronary syndrome complexity of coronary lesions and intensity of the episode is somewhat more unclear. Turan et al studied this association, and concluded that oxidative stress markers can provide an opportunity to estimate the intensity of CAD biochemically. However, oxidative stress markers may not be considered useful biomarkers when evaluating the complexity of coronary lesions in ACS patients [21].

Diabetes would contribute in these patients to add an upregulation of intracellular reactive oxygen species (ROS), leading to an inflammation induction, endothelial cell injury and apoptotic cell death [11].

#### *Glycemic variability and oxidative stress*

Oxidative stress plays an important role in the development and

progression of diabetic complications. There are several markers of oxidative stress, but 8-iso-prostaglandin F<sub>2a</sub>(8-iso-PGF<sub>2a</sub>) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) are notably useful in the diabetic environment. 8-iso-PGF<sub>2a</sub> is a major product of the peroxidation of unsaturated fatty acids and can prognosticate oxidative stress. 8-OHdG has been frequently used as a marker of oxidative DNA damage [22].

Oxidative stress has an important role in the development and progression of diabetes complications, because GV induces endothelial dysfunction through oxidative stress [23–25]. Therefore, the activation of oxidative stress could be a risk factor for diabetic complications. One of the first groups to explore this effect on humans of GV on endothelial function and the possible involvement of oxidative stress and diabetes complications was that of Ceriello et al. This was the first study to determine that fluctuations in glucose were associated with a negative impact on endothelial function. They were able to show that in humans the effect of glucose fluctuations was worse than that of chronic hyperglycemia. Glucose swings were followed by an increase in free 8-iso PGF<sub>2a</sub> and nitrotyrosine excretion. On the other hand, nitrotyrosine and free 8-iso PGF<sub>2a</sub> are both well-known independent risk factors for cardiovascular disease [26].

A previous clinical study reported an association between oxidative stress and daily GV. Monnier et al showed that GV measured by MAGE had a more specific and direct effect on oxidative stress than chronic hyperglycemia. When urinary excretion ranges of 8-iso PGF<sub>2a</sub> were evaluated against different parameters of glucose control, the most solid correlation was found with MAGE ( $r = 0.86$ ;  $P < 0.001$ ). Urinary excretion of 8-iso PGF<sub>2a</sub> was found not related with any of the parameters usually considered such as: fasting plasma insulin, HbA<sub>1c</sub>, fasting plasma glucose and mean glucose daily concentrations. Also, they demonstrated that the control of GV affected directly reducing oxidative stress [27].

Another group studied the relationship between oxidative stress and inter-day GV in patients with type 2 DM. They demonstrated that oxidative stress is associated with not only intra-day but also inter-day GV in patients with type 2 diabetes mellitus [28].

In 2018 a study was designed to determine which parameters of glucose variability and markers of diabetes control contribute to the reduction of diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs). D-ROMs are representative markers of oxidative stress for patients with type 2 diabetes mellitus. The reduction of oxidative stress demonstrated not only an improvement over mean hyperglycemia, measured with HbA<sub>1c</sub> and mean plasma glucose, but also this improvement was observed in fasting plasma glucose and GV (determined by MODD, MAGE, and AUC<sub>0-9</sub>). Furthermore, this study identifies fasting plasma glucose, MAGE, and MODD as the determinants of oxidative stress [29].

In addition, Quagliaro et al showed that intermittent hyperglycemia induces a higher degree of apoptosis in endothelial cells than does sustained hyperglycemia [30,31].

All these findings suggest that GV plays an important role in the development of complications related to impaired glucose metabolism and oxidative stress.

#### GLP-1 receptor agonist and glycemic variability

Regarding GV with GLP-1 receptor agonists, there are two randomized studies, the FLAT-SUGAR trial and the AWARD-4 substudy, that have assessed the effect of basal insulin in combination with a GLP-1 receptor agonist on both ambient hyperglycemia and GV.

The FLAT-SUGAR was a 26-week follow-up trial in which patients were randomized to a basal-bolus regimen or to a basal insulin combined with daily exenatide every 12 h. Patients with exenatide presented less GV at short-term period in comparison with those with basal-bolus regimen. GV was measured with CoV and resulted 30.3 for basal-bolus regimen and 31.9 in those with exenatide before treatment, after the 26-week follow-up CV was reduced by  $-2.4$  vs  $0.4$  favoring the exenatide group ( $p = 0.047$ ). No differences were observed

between the groups on A1c levels at the end of the study [32].

In a substudy of the AWARD 4, which was performed firstly in a 26-week period and that was expanded to a 52-week follow-up, inter-day GV was significantly reduced in the group receiving dulaglutide and lispro insulin compared to those receiving the basal-bolus regimen. A measure of GV, such as standard deviation (SD) was significantly reduced with dulaglutide 1.5 mg versus glargine ( $p < 0.05$ ) [26].

We have to stand out that in both studies GV was reduced in those with combination of GLP-1 although improvement in HbA<sub>1c</sub> was similar in both therapeutic groups.

In the DUAL 1, the authors studied the fluctuations in plasma glucose of the combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) against each of its components separately. A significantly lower number of fluctuations were observed in the interstitial glucose with IDegLira, compared to insulin degludec alone. Furthermore, the liraglutide treatment arm behaved similar, as regards variability, to the cohort with insulin degludec alone [33].

#### GLP-1 receptor agonist and oxidative stress

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), is regularly released from L-cells of the intestine. GLP-1 is a peptide with multiple biological functions. Apart from the insulin tropic effects of GLP-1 on beta cells, various evidences have demonstrated that GLP-1 has both antioxidant and cardiovascular effects [34].

There is a growing evidence that advanced glycation end products (AGE) and their receptor RAGE axis plays an important role in vascular complications in diabetes. Several studies point out that GLP-1 acts directly on human umbilical endothelial cells via a GLP-1 receptor. This way, it could work as an anti-inflammatory by decreasing RAGE expression. Added to this, it seems that GLP-1 could improve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cellular injury. Anti-apoptotic effects of GLP-1 have also been described in various cell types, such as neuronal cells, cholangiocytes, cardiomyocytes and pancreatic  $\beta$  cells [35].

GLP-1 receptor agonists have been reported to have anti-inflammatory and antioxidative effects. Ceriello et al. also demonstrated the protective effect of GLP-1 RA during both hyperglycemia and hypoglycemia for patients with Type 1 DM [36,37]. These results suggested that the effect of GLP-1 RA on NAD(P)H oxidase was mediated by the cAMP-PKA pathway. Therefore, GLP-1 RA has a direct positive effect on oxidative stress, which is independent of its glucose-lowering effect. In this study, 17 patients (25.4%) received a combination of insulin and GLP-1 receptor agonist for 24 weeks. Also, Ceriello et al. described the additive effects of a combination of GLP-1 RA and insulin on hyperglycemia-induced oxidative stress for patients with T2DM. Whereas, the antioxidant properties of insulin are by reducing free radical production, GLP-1 RA act by increasing intracellular antioxidant defenses [38]. These mechanisms could, at least in part, explain the fact that GLP-1 RA improved oxidative stress independently of their action over glucose metabolism.

#### GLP-1 agonist, glycemic variability and oxidative stress

There are scarce studies studying the impact of GLP-1 receptor agonists in both short-term GV and oxidative stress.

A recent publication was performed by the group of Nagaike et al in which they compared the effect of dulaglutide and liraglutide on GV and oxidative stress. Fasting plasma glucose values, mean glucose level, MAGE, MODD, %CoV, and hypoglycemia were similar in both groups. Oxidative stress, as measured by the d-ROMs test, and endothelial function, as measured by reactive hyperemia index, were similar between groups [39].

However, to our knowledge, there are no published studies which compare GLP-1 RAs with other diabetic treatment on short-term GV and oxidative stress.

## Conclusions

The relevance of GV in oxidative stress and specifically on patients with ACS seems established. However, the recommendations of management of glucose control in hospital setting and acute phase in these patients remains being insulin treatment. To our knowledge data are very limited of the use of GLP-1 RA in hospital setting and its impact on GV and oxidative stress. Therefore, we consider very relevant the development of trials which explore the effect of reducing short-term GV and oxidative stress in the acute phase of myocardial infarction by the use of therapeutical agents such as GLP-1 RA.

### Funding source

No funding source was used for the development of this project.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109504>.

## References

- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton U. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):83.
- Dandona P. Minimizing glycemic fluctuations in patients with type 2 diabetes: approaches and importance. *Diabetes Technol Ther* 2017;9(9):498–506.
- Marso SP, Daniels G, Brown-Franden S, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–22.
- Sasso F, Rimaldi L, Lascarri M, Marrone A, Pafundi P, Adinolfi L, Marella R. Role of tight glycemic control during acute coronary syndrome on CV outcome in type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018;3106056.
- Suh S, Kim H. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabet Metab J* 2015;39(4):273–82.
- Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(3):221–30.
- Umplierrez G, Kovatchev B. Glycemic variability: how to measure and its clinical implication for type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2018;356(6):518–27.
- Mellbin LG, Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2013;34(5):374–9.
- Mendez CE, Mik K, Ata A, Tanenberg JR, Calles Escandon J, Umplierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length stay and mortality in non-critically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013;36(12):4091–7.
- Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of admission glycaemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2016;39(4):1026–32.
- Antonio Ceriello KE, Piconi Ludovica, Ibat Michael A, Thorpe Jessica E, Testa Roberto, Boemi Massimo, Giugliano Dario. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57(5):1349–54.
- Edouard Gerbaud RD, Montaudon Michel, Beauvieux Marie-Christine, Coffin-Boutoux Christine, Coste Pierre, Dourard Hervé, Ouattara Alexandre, Catargi Bogdan. Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of mid-term major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2019;42(4):674–81.
- Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, Tanimoto T, Orii M, Shiono Y, Shimamura K, Ishibashi K, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T. Impact of glucose fluctuation and monocyte subsets on coronary plaque rupture. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(3):309–14.
- Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, Tanimoto T, Ueyama M, Orii M, Shiono Y, Shimamura K, Ishibashi K, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Sanke T, Akasaka T. Acute-phase glucose fluctuation is negatively correlated with myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circ J* 2014;78(1):170–9.
- Masaomi Gohbara KH, Mitsuhashi Takayuki, Maejima Nobuhiko, Iwahashi Noriaki, Kataoka Shunsuke, Akiyama Eiichi, Tsukahara Kengo, Kosuge Masami, Ebina Toshiaki, Umemura Satoshi, Kimura Kazuo. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system correlates with non-culprit vessel coronary plaque vulnerability in patients with first-episode acute coronary syndrome. *Circ J* 2016;80:202–10.
- Masaomi Gohbara N, Kataoka Shunsuke, Hayakawa Yoshikazu, Sakamaki Kentaro, Akiyama Eiichi, Maejima Nobuhiko, Tsukahara Kengo, Hibi Kiyoshi, Kosuge Masami, Ebina Toshiaki, Umemura Satoshi, Kimura Kazuo. Glycemic variability determined by continuous glucose monitoring system predicts left ventricular remodeling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J* 2015;79:1092–9.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54:174–86.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum J. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915–24.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
- Dzau VJ, Antman E, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850–70.
- Turan T, Mentese U, Ağaç MT, Akyüz AR, Kul S, Aykan AC, Bektaş H, Korkmaz L, Öztas Mentese S, Dursun I, Çelik Ş. The relation between intensity and complexity of coronary artery lesion and oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015;15(10):795–800.
- Ceriello A, Mercuri F, Quagliariello L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia* 2001;44:834–8.
- Esper RJ, Nordaby R, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
- Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliariello L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211–8.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:819–20.
- Jendle J, Testa M, Martin S, Jiang H, Milicevic Z. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin: results from an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(10):999–1005.
- Louis Monnier EM, Ginet Christine, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295(14):1681–7.
- Makoto Ohara TF, Ouehbi Motoshi, Watanabe Kentaro, Suzuki Tatsuya, Yamamoto Saki, Yamamoto Takeshi, Hayashi Toshiyuki, Obae Kenzo, Hirano Tsutomu. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:62–70.
- Oharaow Makoto, Nagaike Hiroe, Goto Satoshi, Fukase Ayako, Tanabe Yuki, Tomoyasu Masako, et al. Improvements of ambient hyperglycemia and glycemic variability are associated with reduction in oxidative stress for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:253–61.
- Quagliariello L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Szabó C, Ceriello A. Primary role of superoxide anion generation in the cascade of events leading to endothelial dysfunction and damage in high glucose treated HUVEC. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(4):257–67.
- Piconi L, Quagliariello L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(3):198–203.
- Investigators TF-ST. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2016;39(6):973–81.
- Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomized, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Endocrinol* 2014;2(11):885–93.
- Drucker D. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016;24(1):15–30.
- Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen X, Zheng D, Liu J, Chen S, Zhu J, Xu X, Li R, Li J, Chen S, Yang X, Li H. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci* 2018;14(12):1696–708.
- Ceriello A, Valeria De V, Pujadas G, La Sala L, Bonfigli AR, Testa R, Uccellatore A, Genovesi S. The simultaneous control of hyperglycemia and GLP-1 infusion normalizes endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;114:64–8.
- Ceriello A, Lucia SL, De Nigris V, Pujadas G, Rondinelli M, Genovesi S. GLP-1 reduces metalloproteinase-9 induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. The possible role of oxidative stress. *The Clin Risk Manage* 2015;11:901–3.
- Ceriello A, Novials A, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, Esposito K, Testa R, Bucciarelli L, Rondinelli M, Genovesi S. Simultaneous GLP-1 and insulin administration acutely enhances their vasodilatory, antiinflammatory, and antioxidant action in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):1938–43.
- Hiroe Nagaike MO, Kohata Yo, Hiromura Munenori, Tomoyasu Masako, Takada Michiya, Yamamoto Takeshi, Hayashi Toshiyuki, Fukui Tomoyasu, Hirano Tsutomu. Effect of dulaglutide versus liraglutide on glucose variability, oxidative stress, and endothelial function in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Therapy* 2019;10(1):215–28.

# Glycemic variability in type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome: liraglutide compared with insulin glargine: a pilot study

Journal of International Medical Research  
0(0) 1–15

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0300060520926063

journals.sagepub.com/home/imr



Maria Isabel del Olmo-García<sup>1,3</sup> ,  
David Hervás Marín<sup>2</sup>, Jana Caudet Esteban<sup>1,3</sup>,  
Antonio Ballesteros Martín-Portugués<sup>1</sup>,  
Alba Cerveró Rubio<sup>1</sup>,  
Miguel Angel Arnau Vives<sup>1</sup>,  
Ana Catalá Gregori<sup>3</sup>, Maite Penalba Martínez<sup>1</sup>  
and Juan Francisco Merino-Torres<sup>1,3,4</sup>

## Abstract

**Objective:** To explore the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide in the hospital setting in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and acute coronary syndrome and to evaluate the safety and efficacy and its impact on hospitalization and short-term glycemic variability (GV).

**Methods:** A 12-week, open-label, prospective, randomized pilot clinical study with parallel groups that compared liraglutide (group 1) with glargine (group 2) and its impact on glycemic control and GV.

**Results:** Thirteen patients were included. During hospitalization, mean glucose was 164.75 mg/dL (standard deviation [SD] 19.94) in group 1 and 166.69 mg/dL (38.22) in group 2. GV was 20.98 (7.68) vs. 25.48 (7.19) and 34.37 (13.05) vs. 43.56 (19.53) in groups 1 and 2, respectively. Group 1 prandial insulin requirements during hospitalization were lower compared with group 2. Follow-up A1c in group 1 was 6.9% (–1.51%) and 6.5% in group 2 (–1.27). GV after discharge and hypoglycemia were lower in group 1 compared with group 2.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe (Valencia), Valenciana, Spain


<sup>2</sup>Unidad Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria IIS La Fe (Valencia), Valenciana, Spain

<sup>3</sup>Unidad Mixta Investigación Endocrinología, Nutrición y Dietética, IIS La Fe, Valenciana, Spain

<sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universitat de València, Valenciana, Spain

## Corresponding author:

Maria Isabel del Olmo García, Hospital La Fe, Avda Fernando Abril Martorell, Valencia, 46026, Spain.  
Email: maribeldelolmo@gmail.com

 Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

**Conclusions:** Liraglutide seems to reduce GV in the acute phase of acute coronary syndrome, and patients achieved optimal control with a low incidence of hypoglycemia. These results support the need to explore liraglutide in a larger multicenter trial.

**Trial registration:** The study was approved by the National Medical Ethics Committee of Spain. The study was registered at European Clinical Trials Database (EudraCT): 2014003298-40.

### Keywords

Glycemic variability, type 2 diabetes mellitus, acute coronary syndrome, liraglutide, GLP-1 receptor agonist, hypoglycemia

Date received: 6 October 2019; accepted: 22 April 2020

### Introduction

Cardiovascular disease, which includes coronary artery disease, is the major cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The prevalence of diabetes is high, as demonstrated by several studies, and it is frequently undiagnosed or there is a prediabetic state in patients with coronary heart disease (CHD).<sup>1,2</sup> Patients with acute coronary syndrome (ACS) and poor glucose control during hospitalization have been associated with less favorable outcomes.<sup>3</sup>

Different strategies aim to improve glucose control of diabetic and hyperglycemic patients with ACS predominantly using continuous insulin administration. The recommendations of how tight the glucose control should be to avoid the deleterious effects of hypoglycemia in these patients remains controversial.<sup>4</sup> However, hyperglycemia and hypoglycemia may affect these patients deleteriously, and this can be extended to glycemic variability (GV), which includes both downward and upward acute glucose fluctuations. GV covers predominantly two kinds of measurements: short-term GV, which is represented by both inter-day and intra-day GV; and long-term GV, which is based on

consecutive glucose determinations over a long period of time such as serial fasting plasma glucose (FPG) and postprandial glucose and usually HbA1c measurements.<sup>5,6</sup>

In the hospital, findings suggest that GV is a risk factor for both diabetic and non-diabetic patients by increasing the length of hospital stay and both short-term and long-term mortality. In patients with an ACS, a high GV during hospitalization has been associated with an increased risk in the 30 days following admission of a major cardiovascular event, intracerebral hemorrhage, and isolated cardiac valvular surgery.<sup>7-10</sup> Recently, a high GV in patients with ACS was demonstrated to be one of the most powerful predictive factors for the development of major adverse cardiac events (MACE) in patients with ACS and T2DM. In this study, GV remained the best predictor of a greater risk of midterm MACE in this population.<sup>11-13</sup> Therefore, physicians should aim to control the three main components of dysglycemia in patients with ACS and diabetes: chronic hyperglycemia, hypoglycemia, and short-term and long-term GV.

Glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues reduce hyperglycemia without inducing hypoglycemia.<sup>14</sup> Two randomized

published studies have investigated GV with GLP-1 analogues: the AWARD-4 sub-study and the FLAT-SUGAR trial. Both of these studies investigated the effect of a GLP-1 analogue in combination with basal insulin on GV and glucose control. In both studies, GV was reduced in those with a combination of GLP-1, although improvement in HbA1c was similar in both therapeutic groups.<sup>15,16</sup>

The DUAL I study investigated the fluctuations in plasma glucose for the combination of liraglutide and insulin degludec (IDegLira) against its components separately. A considerably lower range of fluctuations were observed with IDegLira compared with insulin degludec alone. Additionally, GV in the liraglutide treatment arm behaved similarly compared with the cohort that received insulin degludec alone.<sup>17</sup> GV and hypoglycemia should be explored in trials with GLP-1 analogues because of its attainable impact on cardiovascular morbidity and mortality.

In addition to the previous data, GLP-1 analogues have demonstrated superiority in cardiovascular outcomes.<sup>18</sup> Preclinical and clinical studies have shown that GLP-1 analogues exhibit a cardioprotective effect.<sup>12,18</sup> Thus, we consider that it is relevant to explore the use of a GLP-1 analogue such as liraglutide in a hospital setting for patients with ACS and T2DM to evaluate its safety and efficacy as well as its impact in the hospital setting, short-term GV, and hypoglycemic events.

## Patients and methods

### Study design

This was a 12-week, open-label, prospective, randomized pilot clinical study with parallel groups to evaluate the use of liraglutide and its impact on glycemic control in T2DM patients with ACS in the hospital

setting and in the short-term as an outpatient.

Patients interrupted their treatment for diabetes and were randomized 1:1 into two groups without matching by clinical characteristics. Group 1 was treated with liraglutide at an initial dose of 0.6 mg/day that was increased after 7 days to 1.2 mg/day subcutaneously. Group 2 was treated with insulin glargine at an initial dose of 0.25 U/kg/day subcutaneously. Patients who were >70 years old and/or with creatinine levels >2 mg/dL started with a 0.15-U/kg/day dose. Patients within this group were initiated using a total daily insulin dose of 0.5 U/kg/day, which was divided as 50% glargine insulin (0.25 U/kg/day) as a basal insulin dose and the other 50% (0.25 U/kg/day) divided into prandial insulin doses. The insulin dose was adjusted to maintain basal glucose between 100 and 140 mg/dL.

In both groups, additional corrections with prandial insulin aspart were made when patients required it to maintain a prandial glucose level of <140 mg/dL and a postprandial glucose level of <180 mg/dL. Therapeutic failure was considered when the mean daily glucose level was >240 mg/dL or two consecutive measures were >240 mg/dL. In this case, patients started with a basal-bolus regimen with a daily insulin dose of 0.5 U/kg/day divided as 50% glargine insulin (0.25 U/kg/day) and 50% prandial insulin aspart.

The total length of the study period was 12 weeks. All subjects voluntarily participated during this study. All subjects provided written informed consent. The study was approved by the National Medical Ethics Committee of Spain. The study was registered at European Clinical Trials Database (EudraCT): 2014-003298-40.

### Study population

We consecutively studied T2DM patients with ACS at the Department of



Cardiology and Intensive Medical Unit of University and Politècnic Hospital La Fe of Valencia. The inclusion criteria were as follows: (i) T2DM patients 18 to 80 years old who were hospitalized with a diagnosis of ACS with a glucose measure before admission or at randomization  $<400$  mg/dL; (ii) T2DM patients treated with diet, noninsulin agents in various combinations, or a day insulin regimen with a dose  $<0.7$  UI/kg/day; and (iii) patients who provided informed consent. Exclusion criteria included the following: (i) Patients with glucose levels before admission or randomization  $>400$  mg/dL; (ii) patients with hyperglycemia and HbA1c  $<6.5\%$  at admission; (iii) patients with a history of diabetic ketoacidosis; (iv) patients with a history of pancreatitis or active disease in bile ducts; (v) patients with kidney failure (glomerular filtration rate  $<30$  mL/minute) or liver failure; (vi) pregnancy, lactation, or females of a reproductive age without contraceptive methods; (vii) mental disturbance; (viii) untreated thyroid disease or clinically unstable; (ix) untreated adrenal disease or clinically unstable; or (x) patients with diseases such as kidney, liver, or thyroid disease, based on the technical specifications of the drugs that were investigated.

Fifty-four consecutive patients were evaluated, among whom 13 were eligible, and these patients were randomized and included into the study. The Consort diagram is shown in Figure 1.

### **Endpoints**

The aim of this pilot study was to explore the safety and efficacy of liraglutide in a hospital setting for glycemic control, as defined by short-term GV, and outpatient glycemic control, as defined by long-term GV (12 weeks after starting treatment), as well as the incidence of hypoglycemic events.

### **Study protocol**

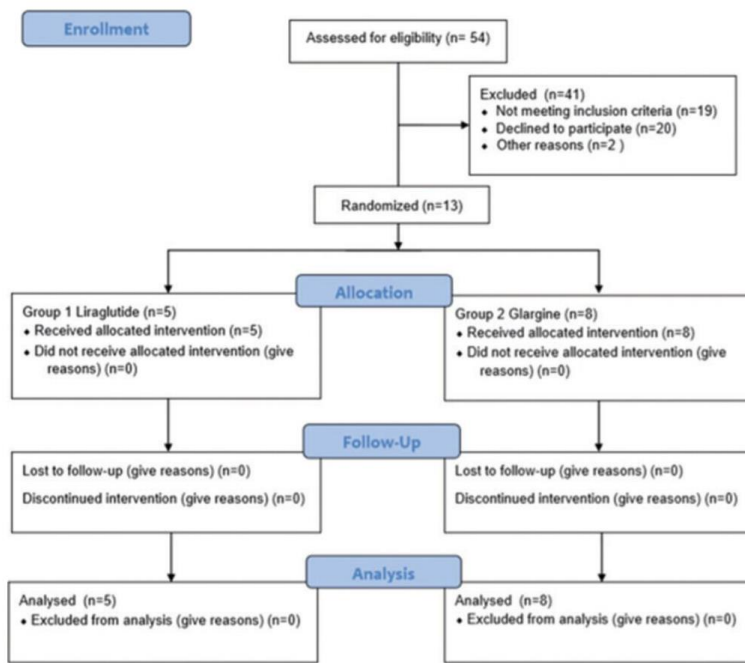
At the beginning of the study, a complete history including the demographic data, pathological history, cardiovascular risk factors, and diabetic history was taken, and a full examination of each patient was performed. At study entry, a complete blood analysis, which included a glucometabolic profile as well as oxidative stress markers was taken. During hospital admission, all patients were equipped with a continuous glucose monitoring system (CGMS) (iPRO2, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) based on the availability, and their glucose levels were monitored for 7 consecutive days. Patients checked their blood glucose level with using a self-monitoring blood glucose (SMBG) device (Ascensia, Contour XT, Ascensia Diabetes, Basel, Switzerland) at least four times per day.

Patients were discharged based on their randomized treatment (group 1 or 2) after a complete educational program. Each week, a physician contacted the patient to discuss and optimize their blood glucose control. In the telephone contacts, treatment compliance, adverse reactions, weight, blood pressure, and the four daily SMBG results were evaluated.

At 12 weeks after hospital admission, the patient attended the outpatient clinic, where a complete history and full examination of each patient was performed as well as a complete blood analysis.

### **Continuous glucose monitoring**

During hospital admission, all patients were equipped with a CGMS (iPRO2, Medtronic) and were monitored for 7 consecutive days. A CGMS sensor was inserted into the subcutaneous abdominal fat tissue and calibrated in accordance with the standard Medtronic iPRO2 operating guidelines. During CGMS monitoring, patients



**Figure 1.** Consort flow diagram.

checked their blood glucose level using a SMBG device (Ascensia, Contour XT) at least four times per day. After monitoring for 7 days, the recorded data were downloaded into a personal computer for analysis of the glucose profile and glucose excursion parameters using iPRO2 Solutions software (Medtronic).

After downloading the recorded data, indices of GV were analyzed based on the data from the previous 48 hours, as follows: standard deviation (SD), coefficient of variability (CV), mean amplitude glucose excursions (MAGE), mean of daily differences (MODD), and low blood glucose index (LBGI).<sup>19</sup>

### Statistical analysis

Data were summarized using the mean (standard deviation) and median (1st, 3rd quartile) for continuous variables, and the relative and absolute frequencies for categorical variables. Differences between both treatment groups for the different GV measures were assessed using the Mann–Whitney–Wilcoxon test. The association between long-term glucose levels and treatment groups taking into account at different times of the day, and these data were assessed by adjusting a linear mixed model, which included an interaction between treatment groups and times of the day and a random intercept for each individual.

All statistical analyses were performed using R (version 3.5.3) and R packages lme4 (version 1.1-21) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>), and GlyCulator2.0.<sup>20</sup>  $P < 0.05$  was considered to be significant.

## Results

### Patient characteristics

There were 13 patients enrolled into the study, 5 patients in the liraglutide group and 8 patients in the glargine group. Patient characteristics at inclusion in the study (before) and after 12 weeks (after) are presented in Table 1. The mean age was 59.5 years, and 92% of the patients were male.

### Glucose control in hospital setting:

#### Short term GV

During hospital admission 12 of the patients were equipped with a CGMS and were monitored for 7 consecutive days.

Glucose variables are presented in Table 2 and Figure 2.

The average prandial insulin requirements for both groups to maintain glucose levels in the hospital setting were different and varied throughout the hospital stay (Table 3), with the liraglutide group patients requiring lower doses compared with those in the glargine group ( $p = 0.046$ ).

Hypoglycemia (glucose  $< 70$  mg/dL) in the hospital setting were infrequent, and there were only two events in group 2 (glargine) and none in group 1 (liraglutide). No severe hypoglycemia events occurred (glucose  $< 60$  mg/dL) in the hospital setting.

### Glucose control in the outpatient setting: Long term GV (12 weeks)

Glycemic control was evaluated using A1c and long-term GV using the CV and SD from the SMBG (Table 4 and Figure 3). The average SMBG per patient was  $336 \pm 12$  mg/dL over 12 weeks. Both groups achieved optimal glucometabolic control at the 12-week follow-up, with an average

**Table 1.** Patients characteristics at admission and after 12 weeks.

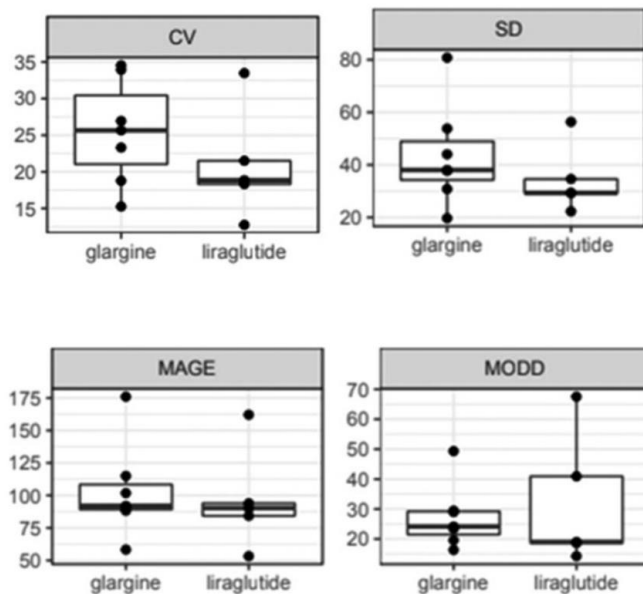
	Group 1. Liraglutide n = 5		Group 2. Glargine n = 8	
	Age (years)	53.8 (7.3)		65.2 (3.5)
Duration of diabetes (years)	9.2 (3.5)		15 (1.2)	
Type of ACS	AMI	UAP	AMI	UAP
	4	1	5	3
Peak TnT levels (ng/L) (N 0–14 ng/L)	2,032.6 (313)		1,070.5 (512)	
Treatment for ACS	PCI	CABG	PCI	CABG
	4	1	6	2
Glucose (mg/dL)	Before (baseline)	After (12 weeks)	Before (baseline)	After (12 weeks)
	196.6 (13.4)	129 (8.7)	165.3 (12)	122 (14.3)
HbA1c (%)	8.48 (0.67)	6.9 (0.3)	7.8 (0.83)	6.5 (0.45)
Weight (kg)	88.8 (4.6)	87.5 (2.4)	81 (5.3)	83.8 (3.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.46 (1.2)	28.6 (0.8)	27.9 (1.3)	29 (0.56)
Waist circumference (cm)	103.6 (2.3)	99.8 (1.6)	109 (2.3)	108.3 (1.4)

ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; UAP, unstable angina pectoris; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; BMI, body mass index; TnT, Troponin T; BMI, body mass index.

**Table 2.** GV variables during hospitalization.

GV variable	Group 1 Mean (SD) Median (1st, 3rd Q) (n = 5)	Group 2 Mean (SD) Median (1st, 3rd Q) (n = 7)	p-value
Mean	164.75 (19.94)	166.69 (38.22)	0.76
Median	168.42 (155.51, 174.84)	161.7 (139.03, 181.99)	1
SD	158.8 (21.26)	159.29 (32.46)	0.34
CV	153 (151,173)	157 (136.5, 174)	0.27
MI00	34.37 (13.05)	43.56 (19.53)	0.88
MAGE	29.31 (29.29, 34.58)	38.04 (34.26, 48.92)	0.53
	20.98 (7.68)	25.48 (7.19)	
	18.85 (18.32, 21.5)	25.65 (21.04, 30.43)	
	208.06 (53.06)	211.07 (80.5)	
	216.95 (184.86, 239.2)	208.37 (159.25, 248)	
	96.75 (39.89)	103.08 (36.46)	
	90.26 (84.26, 93.95)	91.97 (89.27, 108.4)	

GV, glycemic variability; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; MAGE, mean amplitude glucose excursions.



**Figure 2.** Box-plot diagrams of GV variables during hospitalization. GV, glycemic variability.

**Table 3.** Insulin requirements during hospitalization.

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
Group 1 (Liraglutide; mg/day)	4	4.4	3.4	6.8	4	1.6
Group 2 (Glargine; U/day)	7	8	9.14	9.28	8.42	8

**Table 4.** GV variables after 12 weeks of follow-up.

GV variable	Group 1 Mean (SD) Median (1st, 3rd Q) (n = 5)	Group 2 Mean (SD) Median (1st, 3rd Q) (n = 8)
Mean (mg/dL)	146.14 (17.09) 139.85 (138.32, 150.85)	142.65 (17.37) 145.37 (135.6, 149.89)
Median (mg/dL)	143.6 (18.19) 138 (132, 150)	137.81 (16.07) 138 (129.75, 146)
SD (mg/dL)	28.6 (7.89) 24.11 (23.33, 35.91)	40.38 (12.09) 42.62 (32.3, 48.38)
CV (%)	19 (4) 19 (15, 22)	28 (6) 29 (23, 33)
A1c (%)	6.9 (0.85) 6.65 (6.35, 7.2)	6.49 (0.92) 6.2 (5.75, 7.05)

SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; GV, glycemic variability.

A1c in group 1 of 6.9%, while that in group 2 was 6.5%. A1c levels in group 1 decreased ( $-1.51$ ) compared with the A1c basal values ( $p < 0.001$ ) and that in group 2 decreased by  $-1.271$  compared with baseline ( $p = 0.045$ ). Basal A1c was also higher in the liraglutide group (8.48% vs. 7.8%) compared with the glargine group. Mean glucose measured by SMBG was 142.59 (1.11) mg/dL in group 1 and 135.64 (1.12) mg/dL, which was not significant. However, GV that was assessed using SD and CV showed differences between the groups. SD in group 1 was 28.6 (7.89) mg/dL while that in group 2 was 40.38 (12.09), and CV in group 1 was 19 (4)%, while that in group 2 was 28 (6)%.

GV did not show a normal distribution, and thus, it was compared using a logarithmic scale. When measured, GV by SD and CV showed a statistically significant difference that favored liraglutide treatment, which resulted in less GV during the 12-week follow-up in group 1 compared with

group 2 ( $p = 0.019$ ). Prandial insulin requirements were similar in both groups; group 1 required 0.9 U/day and glargine group required 2.2 U/day, which was not significantly different.

SMBG data were analyzed to see if there were differences at different times of the day. Mostly, the differences that were observed were in the trend of glucose values throughout the day. In group 2 (glargine), blood glucose was lower at breakfast time and it increased progressively throughout the day, while in group 1 (liraglutide), breakfast blood glucose levels were the highest of the day and they decreased but remained constant throughout the day. These trends that were observed throughout the day were significantly different ( $p < 0.001$ ) Figure 4 (logarithmic scale).

Hypoglycemia (glucose  $< 70$  mg/dL) during follow-up was infrequent. Overall, there were 17 episodes of hypoglycemia.

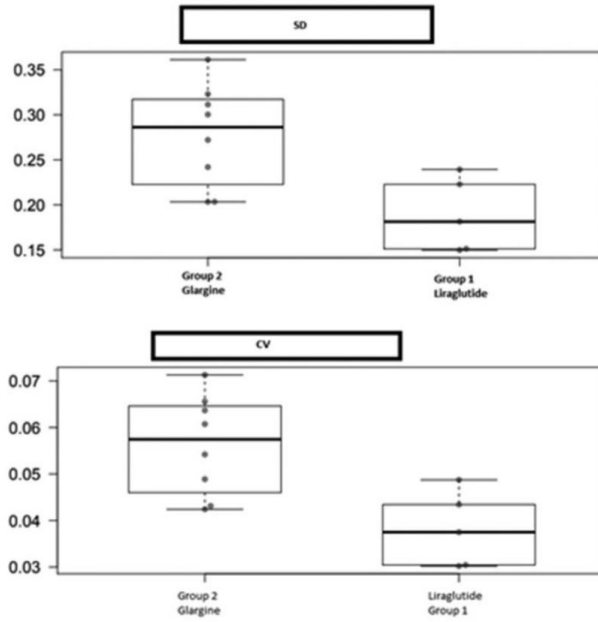


Figure 3. Box-plot diagrams of GV variables after the 12 week follow-up. GV, glycemic variability.

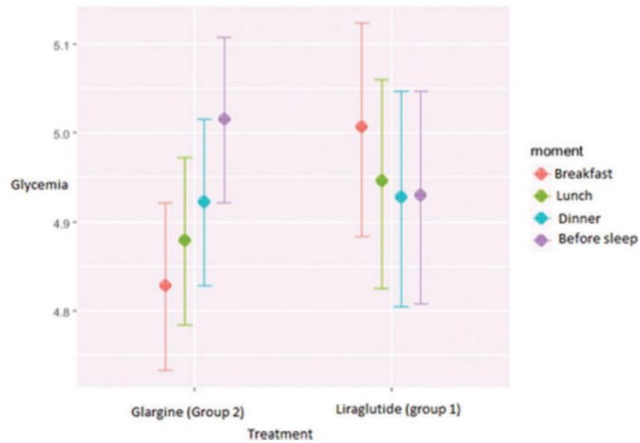
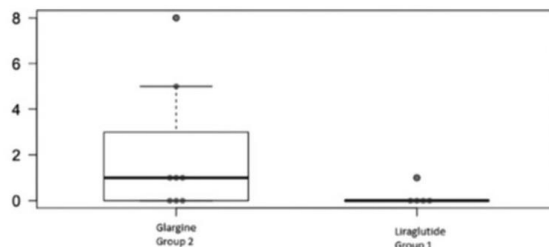


Figure 4. Glycemic trends throughout the day.



**Figure 5.** Hypoglycemic episodes during follow-up.

Group 2 had 16 episodes and group 1 had 1 episode, which was significantly different ( $p = 0.065$ ; Figure 5).

During follow-up, all of the treatments were well tolerated and none of the patients had secondary effects that made them stop either of the two treatments that were evaluated. Only one patient in group 1 had nausea during follow-up and her treatment dose had to be decreased. Regarding cardiac safety, only one patient had a myocardial infarction recurrence during follow-up (group 2).

## Discussion

### Importance of glucose variability

A1c levels have recently been the dominant parameter that is used to assess glycemic control. However, A1c has certain limitations. Glycemic goals that focus uniquely on lowering A1c might end in unbalanced treatments, which could potentially increase the risk of hypoglycemia; high GV has been related to this risk.<sup>21</sup>

GV is becoming a vital metric to consider when assessing glycemic control in clinical practice. GV can show inter-day and intra-day variations, which can increase both glycemic swings and hypoglycemia risk. Additionally, a reduction in GV has been strongly correlated with reductions in

both hyperglycemic and hypoglycemic episodes.<sup>10,22,23</sup> The link between GV and the development of severe hypoglycemia and ultimately mortality was recently shown in the DEVOTE trial.<sup>24</sup> However, even in non-diabetic patients or recently diagnosed diabetic patients with optimal metabolic control, GV has also been associated with an increase in markers of endothelial and cardiovascular damage.<sup>25</sup> Some studies have shown that an elevated GV, especially those in the highest GV quartile, was significantly associated with short-term cardiovascular composite outcomes. This associated risk was described in both hyperglycemic and normoglycemic groups.<sup>10</sup>

Although it remains controversial, some proof has suggested that GV, particularly within the hyperglycemic range, is associated with a higher risk of macro and microvascular complications that are linked to changes in glucose levels, endothelial dysfunction, and changes in oxidative stress.<sup>26</sup> The development of complications such as cardiovascular autonomic neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, and stroke were also shown to have a potential association with GV.<sup>27</sup>

### Importance of glucose variability and ACS

An increased risk of complications and mortality in diabetic patients has been

reported to be associated with GV. Several studies have shown that a high GV that is noted at subsequent visits increases the chance of all-cause mortality and cardiovascular disease in T2DM patients independently from A1c values and mean plasma glucose levels.<sup>10</sup>

Specifically, GV has also been explored in patients with ACS. Other studies have shown the potential risk of GV in patients with T2DM and ACS. The degree of left ventricular remodeling that is measured with cardiac MRI in patients with an acute myocardial infarction showed a significant association with a high GV.<sup>28</sup> In patients with T2DM and AMI, GV predicts mortality, with an increased risk that is observed in those patients who have an increased GV at subsequent visits. GV has also been shown to have a significant connection with plaque vulnerability. Recently, GV (determined by MAGE) was also shown to predict the prognosis in patients with T2DM and ACS, and it was shown to be probably the strongest independent predictive factor for midterm MACE in patients with diabetes and ACS. Therefore, it seems that whereas A1c represents only long-term glucose dysregulation, elevated GV also adds information about stress and poor health status.<sup>11</sup>

#### *GLP-1 receptor agonists and glucose variability*

Postprandial glucose levels have shown a direct association with the development of cardiovascular risk factors. The beneficial effect of several therapeutic agents may be a result of their impact over postprandial glucose, such as that observed with GLP-1 receptor agonists (RAs). Both sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and GLP-1 RAs have demonstrated significant improvements in GV.<sup>29</sup> However, trials such as FLAT-SUGAR, AWARD 4, or DUAL 1 showed the probable positive

effect of GLP RAs and GV.<sup>15–17</sup> Specifically, some studies that were performed with liraglutide and CSII show that liraglutide was superior to CSII monotherapy by improving GV and glycemic control and by decreasing oxidative stress markers.<sup>30</sup>

#### *Liraglutide and glucose variability in patients with ACS*

To the best of our knowledge, this is the first trial that introduces liraglutide in the acute phase of an ACS as the main treatment for blood glucose control during hospitalization. Recently, Gerbaud et al.<sup>11</sup> highlighted the importance of performing studies that explore the effect of reducing the short-term GV in the acute phase of myocardial infarction. This trial captured SMBG profiles and CGM to more precisely characterize fluctuations in daily glucose levels, thereby allowing a more in-depth evaluation of diabetes treatment. These data provide further evidence of the complementary effects of liraglutide in glucose control and safety in a hospital setting.

During hospitalization both groups were able to maintain glucose values within the target range (140–180 mg/dL). Mean glucose values in group 1 (liraglutide) were 164 mg/dL and those of group 2 (glargine) were 166 mg/dL. Group 1 patients had less GV, as measured by the CV, SD, and MAGE, compared with those of group 2 patients, although this difference was not statistically significant.

This control was achieved using a sub-optimal dose of liraglutide (0.6 mg/daily) compared with a standard dosage of insulin glargine (0.25 UI/kg/day). Moreover, the use of prandial insulin was required less often in the liraglutide group to obtain a glucose levels within the target range ( $p=0.046$ ). Additionally, while prandial insulin requirements in group 2 were stable throughout the hospital stay, there



was a tendency for a lower insulin requirement in group 1.

After 12 weeks of follow-up, optimal glucometabolic control (A1c < 7%) was achieved in both groups. The liraglutide group had an A1c of 6.9% ( $p = 0.045$ ) and glargine had an A1c of 6.5% ( $p < 0.001$ ). Basal A1c was also higher in the liraglutide group compared with the glargine group. However, GV that was assessed using SD and CV showed differences between the groups. Therefore, patients in group 1 had less GV compared with those in group 2 ( $p = 0.019$ ). CV has been described as the preferred amplitude measure. CV (SD divided by the mean glucose) is a parameter that is related to the mean blood glucose level, and this makes it easier to explain hypoglycemic swings.<sup>5</sup>

The present study demonstrates that although different treatments for diabetes may reduce A1c to the same extent, their effectiveness in reducing GV can differ considerably. Additionally, patients treated with liraglutide had higher glucose values at breakfast, but throughout the day, the glucose values decreased and became lower compared with those of insulin glargine ( $p < 0.001$ ).

### *Hypoglycemia during hospitalization*

Hypoglycemia during hospitalization increases the mortality rate, possibly because of adrenergic stimulation, increased apoptosis, increased myocardial ischemia, and impaired metabolism. The major problem for intensive blood glucose control remains in the recognition of hypoglycemia. The American Diabetes Association and the American College of Endocrinology suggest frequent blood glucose measurements during treatment and an adequate carbohydrate consumption as the cornerstone of its prevention.

Recent European Society of Cardiology guidelines from 2008 suggest that target

glucose levels should be between 90 and 140 mg/dL in hospitalized diabetic patients with an ST-elevation myocardial infarction (MI). Blood glucose levels between 80 and 90 mg/dL should be avoided in the hospital setting. Additionally, the American Heart Association statement from 2018 recommends considering intensive glucose control in patients with a glycemia level above 180 mg/dL.<sup>31,32</sup> However, how strictly the glucose levels should be managed to avoid deleterious effects of hypoglycemia in patients with ACS remains controversial.

### *Liraglutide GV and hypoglycemia*

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial was stopped prematurely after 3.5 years of follow-up because of an increase in deaths (22% more) in patients who had intensive treatment for hypoglycemia. This, along with other evidence created worry among the diabetes community that cardiovascular events, both fatal and non-fatal, could be increased because of hypoglycemia. There is evidence to support that hypoglycemia causes sympathoadrenal activation, low-grade inflammation, and endothelial function impairment, and thereby contributes to cardiac events; spontaneous hypoglycemia, particularly at night, has been related to an increased risk of arrhythmia; and low A1c levels added to hypoglycemia have been associated with an increase in the risk of death in diabetic patients who were hospitalized for MI.<sup>21</sup> However, when GV is higher, the risk of hypoglycemia is also higher.

CV has been postulated as the best variable with which to assess GV that is associated with hypoglycemia. In our study, we observed a low incidence of hypoglycemia, only two hypoglycemia events during hospitalization, and 17 hypoglycemia events during outpatient follow-up. This is probably because of intensive glucose control and

nurse training in the hospital. However, among all the episodes that were observed in the trial, only one took place in the liraglutide group during outpatient follow-up, and the rest of these events occurred in the glargine group, with two of them occurring during an acute ACS.

### *Clinical implications*

Recent publications have established the importance of GV in patients with ACS and T2DM. T2DM treatment reduces A1c levels and glycemic fluctuations, which are desirable. Based on the current pilot study's results, there is the potential for liraglutide to be used in the hospital setting in patients with ACS. Liraglutide offers similar metabolic control, measured by A1c, compared with glargine, but liraglutide significantly reduces glycemic fluctuations in the short-term after an ACS (12 weeks) and potentially also during the first hours in a hospital setting. Thus, patients with liraglutide had also fewer hypoglycemic episodes during hospitalization and in the following 12 weeks along with fewer requirements of prandial insulin. However, liraglutide benefits are also added to the known metabolic effects such as weight loss.

The LEADER trial showed liraglutide's superiority in terms of cardiovascular safety. Those who were patients treated with liraglutide had a lower risk of presenting with the primary outcome, and a lower risk of cardiovascular death, death from any cause, and microvascular complications. These findings should support the possibility of conducting multicenter clinical trials to introduce the use of GLP-1 in the hospital setting for patients with ACS.

### *Study limitations*

The present study had some limitations. First, it was a small pilot trial that was conducted at a single center. Recruitment was

difficult because among the 54 patients who were evaluated, only 13 signed an informed consent form. In addition, this was an exploratory study that should be expanded to confirm the VG findings, which are scarce, but should be explored. Starting liraglutide in the hospital and dose escalation to ensure tolerance supports using the dose low and possibly explains the absence of differences during hospitalization. Furthermore, basal differences between both groups were observed because the randomized patients were not matched based on clinical characteristics. Patients should be matched in the following trials to assure group homogeneity.

## **Conclusions**

Liraglutide seems to reduce GV in the acute phase of ACS in T2DM patients with optimal metabolic control and a low incidence of hypoglycemia compared with insulin glargine. These treatments, which reduce GV, should be explored in multicentric trials to introduce their use in a hospital setting, especially in the acute phase of a major cardiovascular event.

## **Declarations and conflicts of interest**

The authors declare that there is no conflict of interest.

## **Funding**

The funding for this investigation was provided by Fundación de Investigación Sanitaria La Fe. The funding was to design the study and to collect, analyze, and interpret the data.

## **ORCID iD**

Maria Isabel del Olmo-García  <https://orcid.org/0000-0002-4278-2624>

## **References**

1. Einarson TR, Annabel ACS, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease

- in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.
2. Del Olmo MI, Merino-Torres JF, Argente M, et al. Detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary heart disease: Study of reliable tools in clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 71–76.
  3. Sasso F, Rinaldi L, Lascar N, et al. Role of tight glycemic control during acute coronary syndrome on CV outcome in type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 3106056, e-collection.
  4. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, et al. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes* 2017; 8: 89–96.
  5. Suh S and Hyeon KJ. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J* 2015; 39: 273–282.
  6. Ceriello A, Monnier L and Owens D. Glycaemic variability in diabetes: Clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 221–230.
  7. Su G, Mi SH, Tao H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013; 36: 1026–1032.
  8. Mellbin LG, Malmberg K, Ryden L, et al. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: A report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 374–379.
  9. Mendez CE, Mok KT, Ata A, et al. Increased glycemic variability is independently associated with length stay and mortality in non-critically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 4091–4097.
  10. Umpierrez G and Kovatchev B. Glycemic variability: How to measure and its clinical implication for type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2018; 356: 518–527.
  11. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, et al. Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of midterm major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2019; 42: 674–681.
  12. Su G, Zhang T, Yang H, et al. Admission glycemic variability correlates with in-hospital outcomes in diabetic patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 368–373.
  13. Takahashi H, Iwashashi N, Kirigaya J, et al. Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 116.
  14. Drucker D. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism* 2016; 24: 15–30.
  15. FLAT-SUGAR trial investigators. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2016; 39: 973–981.
  16. Jendle J, Testa MA, Martin S, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: An AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 999–1005.
  17. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: Results of a phase 3, open-label, randomized, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 885–893.
  18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
  19. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes* 2013; 62: 1398–1404.
  20. Pagacz K, Stawiski K, Szadkowska A, et al. GlyCulator2: An update on a web application for calculation of glycemic variability indices. *Acta Diabetol* 2018; 55(8): 877–880.
  21. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: Trade-off between glycemic control and

- iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014; 63: 2188–2195.
22. Monnier L, Colette C and Owens DR. Glycemic variability: The third component of dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1094–1100.
  23. Kovatchev BP. Metrics for glycemic control from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 425–436.
  24. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723–732.
  25. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 1605–1609.
  26. Wentholt IM, Kulik W, Michels RP, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 183–190.
  27. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, et al. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro type 2 diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 33.
  28. Gohbara M, Iwahashi N, Kataoka S, et al. Glycemic variability determined by continuous glucose monitoring system predicts left ventricular remodeling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J* 2015; 79: 1092–1099.
  29. Dandona P. Minimizing glycemic fluctuations in patients with type 2 diabetes: Approaches and importance. *Diabetes Technol Ther* 2017; 9: 498–506.
  30. Li LQ, Yao MY, Ma JX, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion combined with liraglutide reduced glycemic variability and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A study based on the flash glucose monitoring system. *Endocr J* 2019; 66: 871–880. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-001635.
  31. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, et al. Glycaemic control in acute coronary syndromes: Prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010; 31: 1557–1564.
  32. Punthakee Z, Iglesias PP, Alonso-Coello P, et al. Association of preoperative glucose concentration with myocardial injury and death after non-cardiac surgery (GlucoVISION): A prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 790–797.

---

## ANEXO B. COMUNICACIONES A CONGRESOS

---

- Autora del póster en el XIX Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología y Nutrición 2007: Alteración del metabolismo hidrocarbonado en el síndrome coronario agudo.
- Autora del e-póster en el *World Congress on controversies to consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHY)*, 2008. *Glucose abnormalities in patients with acute coronary heart disease: study of reliable tools in clinical practice.*
- Autora de la Comunicación Oral en el 50º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2008 (Bilbao): Utilidad clínica de la sobrecarga oral de glucosa para el diagnóstico de diabetes mellitus en el Síndrome Coronario Agudo.
- Autora del Póster en el XIX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes 2008: Estudio del metabolismo hidrocarbonado en el paciente con síndrome coronario agudo.
- Autora de la Comunicación Oral en el XX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes 2009: Detección de anomalías glucémicas en el paciente con síndrome coronario agudo: estudio de variables útiles en la práctica clínica.
- Autora del póster en el 60º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2019: Variabilidad glucémica de liraglutida versus insulina glargina en la fase aguda del síndrome coronario agudo.

---

**ANEXO C. DOCUMENTOS DE ACEPTACIÓN PARA LA  
REALIZACIÓN DE ESTUDIO PILOTO**

---

## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica  
CEIC del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité, actuando en calidad de CEIC de referencia, ha evaluado en su sesión de fecha 8 de octubre de 2014, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Nº EUDRACT: 2014-003298-40

Código de protocolo del promotor: **SCALES**

Versión/fecha del protocolo: **1.0/ 1 de Agosto de 2014**

Versión/fecha de la Hoja de Información y consentimiento informado para el paciente:  
**1.0/ 1 de Agosto de 2014**

Título: **"ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA EN EL MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 HOSPITALIZADO CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO. IMPACTO SOBRE FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR."**

Promotor: **INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA LA FE**

Que tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan.
- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- El seguro o la garantía financiera previstos.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, el plan de reclutamiento de sujetos y las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Y habiendo tenido en cuenta los informes recibidos de los CEIC implicados, **SOLICITA LAS ACLARACIONES** que se listan a continuación:

Consideraciones sobre **aspectos generales**:

**PROTOCOLO: 1.0/ 1 de Agosto de 2014**

- En el protocolo no figuran los anexos indicados en el Índice, deben adjuntarlos.
- En los criterios de exclusión (pg 21/30) dice: pacientes con problemas de riñón, hígado, glándula suprarrenales, hipófisis o glándula tiroidea. Deben especificar a qué tipo de problemas se hace referencia.

- En los criterios de retirada (pg 20/33) dice: Los sujetos pueden retirar su consentimiento para su participación en cualquier momento sin perjuicio. ¿Sin perjuicio para quién? ¿Para el médico? ¿Para el paciente? Especificar para quién es el perjuicio o no.

**HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE:  
1.0/ 1 de Agosto de 2014**

- Hay un apartado para menores de edad, y el estudio está dirigido a pacientes de 18 años en adelante, deben eliminarlo.
- Deben indicar los posibles perjuicios.

**Consideraciones sobre aspectos locales**

- Este estudio precisa la colaboración de los servicios de Cardiología y de Enfermería.

**CONCLUSIÓN:** Por tanto, se pospone el dictamen final hasta la recepción de la respuesta a las ACLARACIONES solicitadas.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente (Real Decreto 223/2004) para que la decisión del citado CEIC sea válida.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

**Presidente:**

Dr. JOAQUIN MONTALAR SALCEDO (Jefe de Servicio-Oncología Médica)

**Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:**

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

**Secretario- Licenciado en Derecho:**

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

**Miembros:**

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)  
Dr. MARINO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)  
Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)  
Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)  
Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)  
Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)  
Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)  
Dra. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN (Neonatología)  
Dra. PAULA RAMIREZ GALLEYMORE (UCI general)  
Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)  
Dr. ANTONIO SALVADOR SANZ (Jefe de Servicio-Cardiología)  
Dr. MAXIMO VENTO TORRES (Neonatología)  
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)



Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)  
Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnòstic)  
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Cirugia General y Aparato Digestivo)  
Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Rehabilitación)  
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)  
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacèutica del Hospital)  
D. CESAR DIAZ GARCIA (Reproducción)  
Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Jefe Clínico-Oncología Ginecológica)  
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Jefe de Sección-Cirugia General y  
Aparato Digestivo)  
Dra. M<sup>a</sup> ANGELES CANOS VERDECHO (Unidad del Dolor)  
Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Diplomada en Enfermería)  
Dr. JOSÉ MARIA CANELLES GAMIR (Farmacèutico de Atención Primaria)  
Dña. AMPARO FUERTES VIDAL (Subdirectora Económica)  
Dr. JOSE IVORRA CORTES (Reumatología)  
Dr. JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS (Atención Primaria)  
Dña. ESTHER LÓPEZ PASTOR (Presidenta de AVATCOR)  
Dña. PILAR ROBLES VILLALBA (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia)  
Dr. JAVIER LLUNA GONZÁLEZ (Cirugia Pediátrica)

Lo que firmo en Valencia a 28 de octubre de 2014



Fdo.: Serafin Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

**1. Datos del Ensayo clínico**

**Nombre del solicitante:** Begoña Jeweinat Figuerola

**Nº de EudraCT:** 2014-003298-40

**Asunto:** Aclaraciones - Trámite

**Organismo:** CEIC

**2. Datos del registro telemático**

**Oficina:** REGISTRO TELEMÁTICO (OFSAN10000)

**Fecha de entrada en el registro:** 17/10/2014

**Fecha Efectiva de solicitud:** 17/10/2014

**Nº de registro general:** 200815

**Nº de registro de oficina:** 49265

**3. Documentos enviados junto a la presentación telemática**

Tipo de documento	Nombre del archivo
Respuesta a Aclaraciones	scales_fpnt- 07-13-ec solicitud aclaraciones referencia (c).pdf
Otros	hoja_de_informacion_al_paciente_con cambios.pdf
Otros	hoja_de_informacion_al_paciente_final.pdf
Otros	protocolo_scales_v1.1_10oct2014_con cambios.pdf
Otros	protocolo_scales_v1.1_10oct2014_final.pdf
Otros	compromiso colaboradores_modificado.pdf
Otros	anexo 1_ipro 2 - medtronic diabetes in spain.pdf
Otros	anexo 2_score-charts.pdf
Otros	anexo 4.pdf
Otros	anexo 3_fichas técnicas.zip
Otros	2014-003298-40 es 20141006 cta.xml
Otros	anexo-2014-003298-40_2014-10-17 (1).pdf

**ANEXO A.2. SOLICITUD DE NUEVO ENSAYO CLÍNICO EN  
TRAMITE DE EVALUACIÓN**

**DATOS DEL ENSAYO**

<b>Nº EUDRACT</b>	2014-003298-40
<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO DEL PROMOTOR:</b>	SCALES
<b>TÍTULO</b>	STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY MANAGEMENT OF LIRAGLUTIDE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS HOSPITALIZED WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. IMPACT ON CARDIOVASCULAR RISK FACTOR.  ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA EN EL MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 HOSPITALIZADO CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO. IMPACTO SOBRE FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.
<b>FASE</b>	III
<b>SOLICITANTE</b>	IIS La Fe

**TIPO DE SOLICITUD**

**RESPUESTA A ACLARACIONES**

**COMENTARIOS ADICIONALES**

Se presenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas por el CEIC del Hospital La Fe y el formulario de solicitud modificado (xml modificado)

Por la presente confirmo que la información reflejada en esta documentación es veraz

Firma del solicitante

Destinatario: CEIC  
Nombre del solicitante: Begoña Jeweinat Figuerola  
Nuevo ensayo clínico en trámite de evaluación

Fecha: 17/10/2014  
Tel. contacto: +34961246611

Página: 1