

Beneficios cardiovasculares del semaglutide: un nuevo agonista del GLP-1

Cardiovascular benefits of semaglutide: A new GLP-1 agonist

 Juan Pablo Garcés Ortega MD¹  Stefany María Quillupangui Ramón MD²  Juan Carlos Pañi Panama MD³  Julio Ignacio Pacurucu Cajas MD⁴  Estefanía Gabriela Reyes Pineda MD⁵,  Erika Paola Luzuriaga Sacoto MD²,  Gabriela Alexandra Roldan Masache MD²  Andrés Mateo Gallegos Delgado MD⁶,  María Eugenia Romero Calle, MD⁶. Paola Fernanda Bueno Quizhpi, MD⁶

¹Médico cardiólogo-ecografista. Médico tratante cardiólogo Hospital Homero Castanier Crespo.

²Universidad Católica de Cuenca.

³Médico residente en el Centro Materno Infantil y emergencias IESS Cuenca.

⁴Docente tutor en Universidad Católica de Cuenca sede Azogues.

⁵Universidad de Católica de Cuenca - Azogues.

⁶Universidad Estatal de Cuenca

*Autor de correspondencia: Juan Pablo Garcés Ortega, Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cantón Azogues.

Provincia del Cañar. República de Ecuador. Teléfono: 099 270 6890 Correo electrónico: juanpgarcés23@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7702784>

Resumen

En vista de la magnitud de las enfermedades cardiovasculares (ECV) como problema de salud pública y su frecuente comorbilidad con la diabetes mellitus (DM), se ha sugerido el uso de drogas antidiabéticas como un posible tratamiento en pacientes con DM y ECV. Entre los fármacos de este grupo con propiedades cardioprotectoras destaca el semaglutide, un nuevo agonista del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Los mecanismos por los cuales pueden mejorar la salud cardiovascular no están del todo dilucidados, pero se ha demostrado que tiene un rol en el funcionamiento endotelial y en el perfil lipídico e inflamatorio de los individuos. Así pues, se ha demostrado como el agonismo de GLP-1 puede aminorar la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y vascular, la formación de células espumosas, la hiperlipidemia, y otros factores claves de procesos patológicos de diversas ECV. De tal manera, el objetivo del presente artículo de revisión es describir los posibles mecanismos por los cuales el semaglutide es considerado como un fármaco cardioprotector, y exponer la evidencia clínica que soporta sus efectos beneficiosos en la salud cardiovascular.

Abstract

In view of the magnitude of cardiovascular disease (CVD) as a public health problem and its frequent comorbidity with diabetes mellitus (DM), the use of antidiabetic drugs has been suggested as possible treatment for patients with DM and CVD. Among the drugs in this group with cardioprotective properties is semaglutide, a new agonist of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors. The mechanisms through which it improves cardiovascular health remain incompletely elucidated, but it has been demonstrated to play a role in endothelial functioning and in subject's lipid and inflammatory profile. Indeed, GLP-1 agonism has been shown to reduce endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic and vascular inflammation, the formation of foamy cells, hyperlipidemia, and other key pathologic processes in various CVD. Therefore, the objective of this review article is to describe the possible mechanisms through which semaglutide may be cardioprotective, and present the clinical evidence supporting its beneficial effects on cardiovascular health.

Keywords: Semaglutide, GLP-1 agonist, cardiovascular disease, diabetes mellitus, cardioprotection.

1 Palabras clave: Semaglutide, agonista GLP-1, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, cardioprotección.

Introducción

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden un importante problema de salud pública en el mundo¹. Este grupo heterogéneo de patologías se caracteriza por alteraciones en el funcionamiento cardíaco y/o de los vasos arteriales y venosos². Las ECV engloban a entidades clínicas tales como la insuficiencia cardíaca (ICC), la enfermedad vascular periférica (EVP), el ictus, la hipertensión arterial (HTA), el infarto agudo al miocardio (IAM) y la aterosclerosis. En este sentido, la ICC, el IAM, la aterosclerosis, el ictus y la HTA afectan a 6, 126, 1066.70, 143, y 1390 millones de personas a nivel mundial al año, respectivamente³⁻⁷. En adición, las ECV son consideradas como la primera causa de mortalidad a nivel mundial, ocasionando 17.9 millones de muertes para el año 2019⁸.

En este orden de ideas, la etiología de las ECV es multifactorial y compleja. Entre los principales contribuyentes al desarrollo de este grupo de patologías destacan factores de riesgo no modificables como el envejecimiento y la predisposición genética, así como factores de riesgo modificables como una dieta hipercalórica, la inactividad física, el tabaquismo, la obesidad, las dislipidemias y la diabetes mellitus (DM)⁹⁻¹¹. Si bien los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de las distintas ECV varían, algunas pueden poseer un origen fisiopatológico similar^{12,13}. Cabe mencionar que, en los últimos años, la comunidad científica se ha encargado de esclarecer la estrecha relación entre las ECV y la DM, evidenciándose como los estados hiperglicémicos, la insulino-resistencia (IR) y otras características clínicas de la DM actúan como una piedra angular en el desarrollo de trastornos cardiovasculares¹⁴.

En vista de esta problemática, se ha sugerido el uso de drogas antidiabéticas como un posible tratamiento en pacientes con DM y ECV¹⁵. Entre los fármacos de este grupo con propiedades cardio-protectoras destaca el semaglutide, un nuevo agonista del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Los mecanismos por los cuales pueden mejorar la salud cardiovascular no están del todo dilucidados, pero se ha demostrado que tiene un rol en el funcionamiento endotelial y en el perfil lipídico e inflamatorio de los individuos^{16,17}. De tal manera, el objetivo del presente artículo de revisión es describir los posibles mecanismos por los cuales el semaglutide es considerado como un fármaco cardioprotector, y exponer la evidencia clínica que soporta sus efectos beneficiosos en la salud cardiovascular.

SEAGLUTIDE: posibles mecanismos protectores en el sistema cardiovascular

El semaglutide es un agonista del GLP-1, una hormona capaz de controlar el estado glicémico de los individuos, mediante la estimulación de la liberación de insulina e inhibición de la secreción glucagón; así como juega un rol

fundamental en la modulación del apetito y vaciado gástrico¹⁸. Este fármaco ejerce acción directa sobre los receptores de GLP-1 (GLP-1R), los cuales pueden encontrarse en el páncreas, el cerebro, el tubo digestivo, los riñones, vasos sanguíneos y el corazón. De tal forma, los efectos cardio-protectores de semaglutide se deben a su acción sobre los GLP-1R del sistema cardiovascular e, indirectamente, por su rol en la DM tipo 2 (DM2), un punto de partida clave de distintas ECV¹⁹.

En este sentido, se ha observado como agonistas de GLP-1 pueden aminorar la disfunción endotelial (DE) y el estrés oxidativo (EO), dos procesos patológicos característicos de pacientes con ECV y/o DM2²⁰. Particularmente, estudios en murinos han demostrado como los análogos de GLP-1 pueden estabilizar la presión arterial, la hipertrofia cardíaca, la fibrosis vascular, la inflamación vascular, la DE y el EO vascular de forma dependiente de GLP-1R. Si bien los mecanismos por los cuales esto ocurre no están del todo dilucidados, pueden deberse a una reducción de la S-glutathionilación, un marcador del desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y a un aumento en la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON), una molécula fundamental en el funcionamiento cardiovascular^{17,21}. Estos posibles efectos concuerdan con lo reportado por otros estudios; por ejemplo, el agonismo de GLP-1 mejoró la función endotelial de la arteria braquial de pacientes con DM2, posiblemente por un aumento en las concentraciones de ON²².

Del mismo modo, el agonismo de GLP-1 se ha asociado con una disminución de moléculas proinflamatorias y prooxidantes como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), la 8-iso-PGF2a, la nitrotirosina y la interleucina (IL)-6, las cuales se encuentran implicadas en la DE, el EO y los procesos inflamatorios de distintas ECV²³. A su vez, el agonismo de GLP-1 es capaz de suprimir la inducción del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la expresión de la molécula de adhesión vascular (VAM) en las células endoteliales vasculares humanas en estudios in vitro, exhibiendo así otro mecanismo molecular cardioprotector contra la DE^{24,25}. Similarmente, agonistas de GLP-1 han demostrado poseer efectos supresores en la expresión de endotelina 1 (ET-1) y en la fosforilación del factor de nuclear kappa B (NF-kB), un paso fundamental en la liberación de citocinas proinflamatorias relacionadas con ECV²⁶.

En la misma línea, la inflamación, DE y EO observados en DM2 se asocian con autofagia, un proceso patológico implicado en la aterosclerosis²⁷. Así pues, un estudio demostró como el agonismo de GLP-1 en células endoteliales disminuyó significativamente la autofagia, la DE y el EO mediado por altos niveles de especies reactivas de oxígeno (EROS). Los posibles mecanismos moleculares subyacentes a tales efectos se basan en la modulación en la expresión de ciertos factores epigénéticos que se asocian con vías de señalización como ERK1/2²⁸. También, se ha descrito como el agonismo de GLP-1 puede combatir los efectos deletéreos de los estados hiperglicémicos, pues es capaz

de estimular a la proteína de atrofia óptica 1 y así aminorar el estrés celular y la apoptosis inducida por hiperglucemia, así como estabilizar la función mitocondrial²⁹.

Por otro lado, un estudio reportó como el GLP-1 puede evitar la formación de células espumosas, un hallmark de la aterosclerosis, lo cual se asoció con la regulación a la baja de CD36 y enzimas como la acetil-transferasa 1 en los macrófagos³⁰. En sumatoria, se ha evidenciado como el agonismo de GLP-1 puede mejorar la hiperlipidemia, uno de los principales factores de riesgo de ECV como la aterosclerosis^{3,31,32}. Estos efectos podrían deberse a que el GLP-1 es capaz de reducir significativamente la expresión y niveles de apolipoproteína B48, de la diacilglicerol O-acil-transferasa 1 y de la proteína de transferencia microsomal, todos elementos importantes en el anabolismo lipídico³³. Aunado a ello, el agonismo de GLP-1 redujo la expresión de la enzima lipoproteína lipasa, de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), de la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el tejido adiposo, así como incrementó la presencia de receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que puede conllevar a una mejoría en el perfil lipídico³³.

Asimismo, se ha evidenciado que el GLP-1 puede optimizar el flujo sanguíneo de los individuos, mediante un aumento en los niveles de acetilcolina, un modulador clave del tono vascular^{34,35}. En adición, el GLP-1 puede actuar sobre las células musculares lisas vasculares y disminuir el tono arteriolar, además de ser capaz de reducir el peso corporal, la adiposidad visceral, la hiperglicemia, la IR, y la inflamación sistémica, todos factores de riesgo cardiovascular presentes en pacientes diabéticos y que se encuentran implicados en la fisiopatogenia de diversas ECV como la aterosclerosis, el IAM y la ICC³⁶⁻³⁸. Cabe mencionar que, gran parte de los estudios que explican los posibles mecanismos cardioprotectores del agonismo de GLP-1 utilizan fármacos como liraglutide; sin embargo, por su alta similitud con el semaglutide, dichos efectos pueden ser extrapolables.

Semaglutide y salud cardiovascular: evidencia clínica de sus beneficios

Durante los últimos años, diversos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado los beneficios del semaglutide en la salud cardiovascular de los individuos. De hecho, el estudio Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en 3297 pacientes con DM2 sometidos a un régimen de 0.5-1 mg de semaglutide semanal o placebo por 104 semanas, demostró que, el grupo tratado con semaglutide tenía tasas de muerte cardiovascular (6.6% vs 8.9%), IAM (2.9% vs 3.9%) e ictus (1.6% vs 2.7%) significativamente menores que el grupo placebo³⁹. Adicionalmente, el análisis post-hoc de dicho ECA mencionó que, a diferencia del grupo placebo, los pacientes sometidos a semaglutide tienen un menor riesgo de aparición de even-

tos cardiovasculares mayores sin importar el sexo, edad y antecedentes cardiovasculares de los individuos (HR: 0.74). Al mismo tiempo, se demostró que las tasas de revascularizaciones, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el peso corporal fueron reducidos significativamente en el grupo semaglutide en comparación al grupo placebo⁴⁰.

Es importante resaltar que, resultados similares fueron reportados en un ECA que englobó a un total de 3183 pacientes con DM tratados con una dosis de semaglutide oral diaria por aproximadamente 15 meses. En este caso, los individuos del grupo de semaglutide también presentaron menores tasas de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular, ictus e IAM; además, se evidenció que el grupo placebo duplicaba las tasas de muertes por cualquier causa del grupo sometido a semaglutide oral (2.8% vs 1.4%)⁴¹. En concordancia, un análisis post-hoc de los 2 ECA previamente mencionados señaló que, el cociente de riesgos para el efecto protector del semaglutide contra los eventos cardiovasculares mayores fue de 0.76, y fue influenciado principalmente por su efecto sobre el ictus (HR: 0.65; IC 95: 0.43-0.97); no obstante, no se observaron efectos cardioprotectores en aquellos pacientes que tuvieran IC previa⁴². Otro análisis post-hoc de ambos ERA reportó que, la adición del semaglutide al tratamiento de los pacientes con DM2 se asociaba con una reducción del riesgo de ECV a 10 años del 20%, y un aumento medio de 1.72 (IC 95%: 0.52-2.96) años de vida sin ECV⁴³.

A su vez, un metaanálisis de 453 ensayos clínicos explicó que, en comparación a otros antidiabéticos, el semaglutide era el fármaco de este grupo que más lograba disminuir la mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular alto (OR: 0.50; IC 95: 0.31-0.83) y bajo (OR: 0.58; IC 95: 0.23-1.48)⁴⁴. Curiosamente, otro metaanálisis de 360 ECA (56004 pacientes con DM) mostró que los agonistas de GLP-1 disminuían en un 12% el coeficiente de riesgos de desarrollar eventos cardiovasculares graves, así como una reducción de riesgo de mortalidad cardiovascular (HR: 0.88), mortalidad por todas las causas (HR: 0.89), ictus (HR: 0.84) y hospitalización por IC (HR: 0.92)⁴⁵.

Por otra parte, se ha evidenciado como el semaglutide puede combatir otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la sensibilidad a la insulina y la obesidad. En relación a esta última, un ERA en 338 pacientes con exceso de peso reportó que, una dosis semanal de 2.4 mg de semaglutide por 68 semanas provocaba una pérdida de peso del 15.8%⁴⁶. Además, un estudio en 957 pacientes con obesidad y/o DM2 sometidos a tratamiento semanal de 0.05-1 mg de semaglutide por 52-104 semanas demostró que, posterior al período de evaluación, hubo una reducción estadísticamente significativa del 25% y 43% de los niveles de proteína C reactiva (PCR) para 0.2 y 0.4 mg/día de semaglutide, respectivamente ($p < 0.05$)⁴⁷. Cabe mencionar que, la PCR es considerada como un biomarcador de riesgo cardiovascular asociado al desarrollo de diversas ECV y eventos cardiovasculares graves⁴⁸.

En cuanto a los cambios en el perfil lipídico, distintas versiones del ECA Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) reportaron que el tratamiento con semaglutide oral y/o subcutáneo reducía significativamente los niveles de colesterol total, LDL, triacilglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que disminuye el riesgo cardiovascular de los individuos^{31,49,50}. De igual forma, un análisis post-hoc demostró como el semaglutide puede disminuir la IR entre un 27-36% y 32-46% bajo dosis de 0.5 mg y 1 mg, respectivamente⁵¹. Bajo esta premisa, la IR es considerada como un factor de riesgo cardiovascular importante, y se encuentra asociada al IAM, HTA, y aterosclerosis³⁸. Adicionalmente, se ha evidenciado como el semaglutide por 12 semanas puede disminuir significativamente el 20% del espesor del tejido adiposo visceral epicárdico⁵², el cual está directamente asociado con enfermedad arterial coronaria y fibrilación auricular^{53,54}.

Conclusiones

El semaglutide es un fármaco agonista de la hormona GLP-1, que no sólo actúa modulando los niveles de glucosa en sangre, el vaciado gástrico y el apetito, sino que, además, es capaz de actuar sobre el sistema cardiovascular. Así pues, se ha demostrado como el agonismo de GLP-1 puede aminorar la DE, el EO, la inflamación sistémica y vascular, la formación de células espumosas, la hiperlipidemia, y otros factores claves de procesos patológicos de diversas ECV. En concordancia, la comunidad científica ha llevado a cabo ECA que permiten comprobar los beneficios del semaglutide sobre la salud cardiovascular de personas con o sin DM2. De tal modo, se ha descrito como este fármaco puede aminorar el riesgo de muerte por causa cardiovascular, muerte por cualquier causa, ictus, IAM, IC, y aterosclerosis, así como combate factores de riesgo cardiovascular como la IR, la obesidad, y la adiposidad. Sin embargo, es necesario llevar a cabo nuevos estudios preclínicos y clínicos que permitan determinar por completo el rol del semaglutide en el sistema cardiovascular.

Referencias

1. Aje TO, Miller M. Cardiovascular disease: A global problem extending into the developing world. *World J Cardiol*. 2009;1(1):3-10. doi:10.4330/wjc.v1.i1.3.
2. Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2004 Jun;14(3):271-9. doi: 10.1016/j.gde.2004.04.012. PMID: 15172670.
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology* [Internet]. octubre de 2021 [citado 19 de enero de 2022];20(10):795-820. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221002520>.
4. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, Fowkes FGR, Fowkes FJL, Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e721-e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0. PMID: 32353319.
5. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349. PMID: 32742886; PMCID: PMC7384703.
6. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. abril de 2020 [citado 19 de enero de 2022];16(4):223-37. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41581-019-0244-2>.
7. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. agosto de 2020 [citado 19 de enero de 2022];22(8):1342-56. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehfj.1858>.
8. Cardiovascular diseases (Cvds) [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
9. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des*. 2019;25(38):4063-4084. doi: 10.2174/1381612825666190925163827. PMID: 31553287.
10. Abbate R, Sticchi E, Fatini C. Genetics of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5(1):63-66.
11. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012; 110(8):1097-1108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
12. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000 Nov 10; 87(10):840-4. doi: 10.1161/01.res.87.10.840. PMID: 11073878.
13. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):H2181-90. doi: 10.1152/ajpheart.00554.2011. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21949114.
14. King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. *Herz*. 2016 May;41(3):184-92. doi: 10.1007/s00059-016-4414-8. PMID: 27026400.
15. Schubert M, Hansen S, Leefmann J, Guan K. Repurposing Anti-diabetic Drugs for Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2020 Sep 15;11:568632. doi: 10.3389/fphys.2020.568632. PMID: 33041865; PMCID: PMC7522553.
16. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. doi: 10.1155/2016/3094642..
17. Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, Grill A, Dib M, Kalinovic S, Pawelke F, Kus K, Kröller-Schön S, Oelze M, Chlopicki S, Schuppan D, Wenzel P, Ruf W, Drucker DJ, Münzel T, Daiber A, Steven S. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide In Mice With Ex-

perimental Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Jan;40(1):145-158. doi:

18. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
19. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:155. Published 2019 Apr 12. doi:10.3389/fendo.2019.00155.
20. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):853-76.
21. Farah C, Michel LYM, Balligand J-L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol [Internet].* mayo de 2018 [citado 25 de enero de 2022];15(5):292-316.
22. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Åhrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Dec;287(6):E1209-15. doi: 10.1152/ajpendo.00237.2004.
23. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care [Internet].* 1 de agosto de 2013 [citado 25 de enero de 2022];36(8):2346-50.
24. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, Hu Y, Widdop RE, Knudsen LB, Simpson RW, Dear AE. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE^{-/-} mouse model. *Diab Vasc Dis Res.* 2011 Apr;8(2):117-24. doi: 10.1177/1479164111404257.
25. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol.* 2009 Apr; 201(1):59-66. doi: 10.1677/JOE-08-0468.
26. Dai Y, Mehta JL, Chen M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cell by repressing nuclear factor-kappa B activation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Oct; 27(5):371-80. doi: 10.1007/s10557-013-6463-z. PMID: 23657563.
27. Hassanpour M, Rahbarghazi R, Nouri M, Aghamohammadzadeh N, Safaei N, Ahmadi M. Role of autophagy in atherosclerosis: foe or friend? *J Inflamm [Internet].* diciembre de 2019 [citado 25 de enero de 2022];16(1):8. Disponible en: <https://journal-inflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12950-019-0212-4>.
28. 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. doi:10.7150/ijbs.27774.
29. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic effects of glp-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front Endocrinol [Internet].* 23 de noviembre de 2018 [citado 25 de abril de 2022];9:672. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00672/full>.
30. Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M, et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia.* 2011;54(10):2649-2659. doi:10.1007/s00125-011-2241-2.
31. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin with or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-2271. doi:10.2337/dc19-0898.
32. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia.* 2006 Mar;49(3):452-8. doi: 10.1007/s00125-005-0126-y. Epub 2006 Jan 31. PMID: 16447057.
33. Vergès B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B, Baillot-Rudoni S, Rouland A, Sberna AL, Petit JM, Degrace P, Demizieux L. Liraglutide Reduces Postprandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 (Apolipoprotein B48) Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2198-2206. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310990. PMID: 30026275.
34. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, Rizza RA, Basu R, Joyner MJ. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism [Internet].* noviembre de 2007 [citado 25 de enero de 2022];293(5):E1289-95. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00373.2007>.
35. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res.* 2014 May 23;114(11):1788-803. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301958. PMID: 24855202.
36. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin.* 2012;8(4):609-617. doi:10.1016/j.hfc.2012.06.005.
37. Lovshin J, Cherney D. Glp-1r agonists and endothelial dysfunction: more than just glucose lowering? *Diabetes [Internet].* 1 de julio de 2015 [citado 25 de enero de 2022]; 64(7):2319-21. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/64/7/2319/18327/GLP-1R-Agonists-and-Endothelial-Dysfunction-More>.
38. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol [Internet].* diciembre de 2018 [citado 25 de enero de 2022];17(1):122. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-018-0762-4>.
39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
40. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol [Internet].* diciembre de 2019 [citado 25 de enero de 2022]; 18(1):73. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-019-0871-8>.
41. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med [Internet].* 29 de agosto de 2019 [citado 25 de enero de 2022];381(9):841-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901118>.

42. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sørrig R, Treppendahl MB, Vilsbøll T. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Mar;22(3):442-451. doi: 10.1111/dom.13955. Epub 2020 Feb 5. PMID: 31903692; PMCID: PMC7064975.
43. Westerink J, Sommer Matthiessen K, Nuhoho S, Fainberg U, Lyng Wolden M, Visseren F, et al. Estimating cardiovascular disease-free life-years with the addition of semaglutide in people with type 2 diabetes using pooled data from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *European Heart Journal* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 26 de enero de 2022];41(Supplement_2):ehaa946.3069. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/ehjci/ehaa946.3069/6006068>.
44. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32598218.
45. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I, Renga F, Esposito L, Marciano C, Dellegrottaglie S, Iesu I, Perrone Filardi P. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020 Sep 14;41(35):3346-3358. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa082. PMID: 32077924.
46. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the step 8 randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 11 de enero de 2022 [citado 26 de enero de 2022];327(2):138. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787907>.
47. Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):193-203. doi:10.1111/apt.15316.
48. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* [Internet]. 6 de julio de 1999 [citado 26 de enero de 2022]; 100(1):96-102. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.100.1.96>.
49. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL, Haluzik M; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186300.
50. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul;7(7):515-527. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30192-5. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):e21. PMID: 31189517.
51. Corrigendum for "reductions in insulin resistance are mediated primarily via weight loss in subjects with type 2 diabetes on semaglutide". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 26 de enero de 2022];105(1):386-386. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/1/386/5674940>.
52. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *Journal of the Endocrine Society* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 26 de enero de 2022];4(4):bvz042. Disponible en: <https://academic.oup.com/jes/article/doi/10.1210/jendso/bvz042/5805125>.
53. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis* [Internet]. marzo de 2021 [citado 26 de enero de 2022];321:30-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915021000678>.
54. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J.* 2017 May 1;38(17):1294-1302. doi: 10.1093/eurheartj/ehw045. PMID: 26935271.