

Coordinadora  
Almudena Castro Conde

# Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular

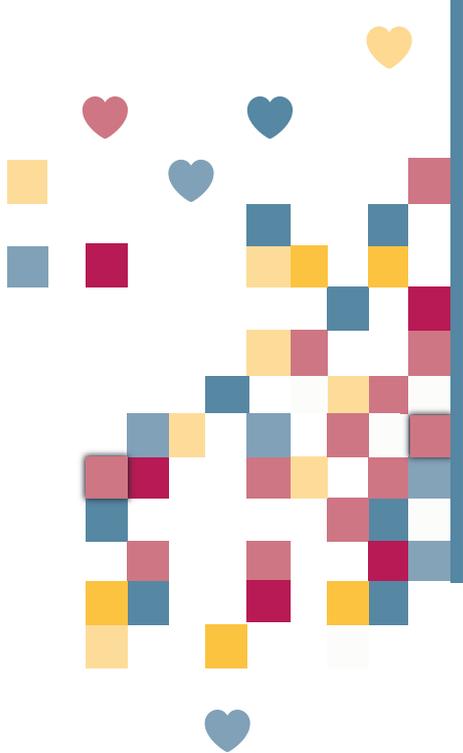
**Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular**

© 2016 Sociedad Española de Cardiología

Depósito legal: B 26889-2016

ISBN: 978-84-16269-23-5

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

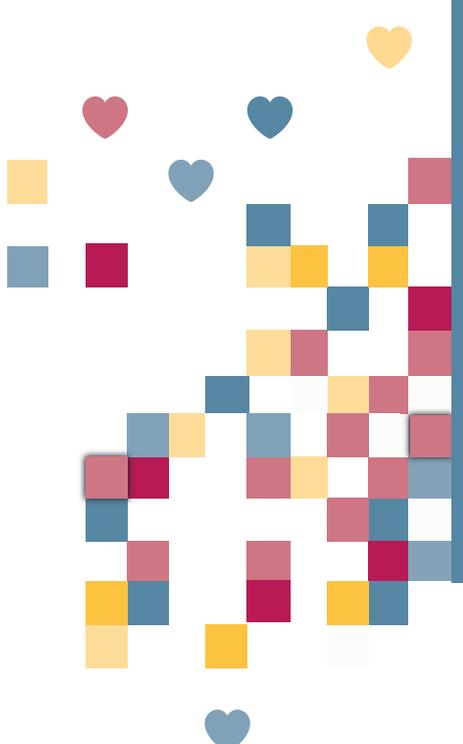


# Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular

## Índice

<b>Autores</b> .....	3
<b>1. Introducción</b> .....	5
<b>2. Metodología</b> .....	5
<b>3. Objetivos de control en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular</b> .....	6
<b>4. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2</b> .....	6
<b>4.1. Tratamiento no farmacológico</b> .....	6
<b>4.2. Tratamiento farmacológico</b> .....	6
<b>4.2.1. Control multifactorial</b> .....	6
<b>4.2.2. Riesgo inducido por fármacos antidiabéticos</b> .....	7
<b>4.2.3. Seguridad y eficacia cardiovascular según la familia de fármacos antidiabéticos</b> .....	7
<b>4.2.4. Consideraciones especiales en el paciente renal con diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía</b> .....	11
<b>4.2.5. Tratamiento de elección en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular</b> .....	11
<b>5. Recomendación de tratamiento antihiper glucemiante en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular</b> ....	12
<b>6. Referencias bibliográficas</b> .....	14





## Autores

**Almudena Castro Conde**

*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Domingo Marzal Martín**

*Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Mérida.*

**Cristina Tejera Pérez**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.*

**Regina Dalmau González-Gallarza**

*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Xavier Garcia-Moll Marimon**

*Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Juan José Gómez Doblás**

*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

**Olga González Albarrán**

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

**Pilar Mazón Ramos**

*Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.*

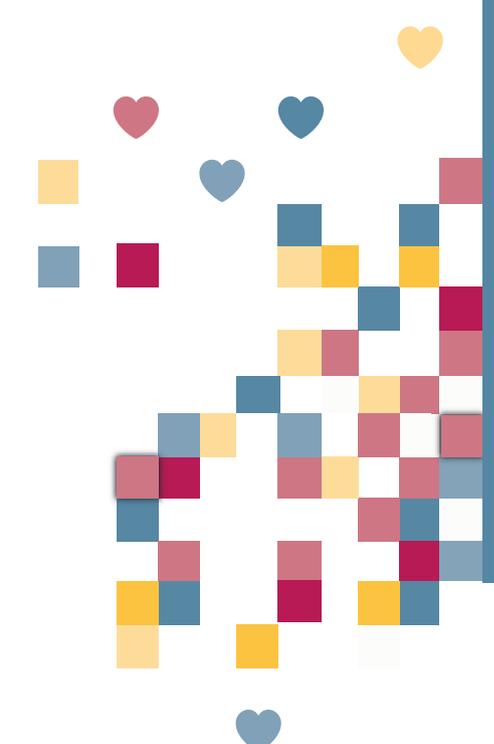
**Nekane Murga Eizagaechearría**

*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.*

**Alberto Tejedor Jorge**

*Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*





# Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, tras el requerimiento de la Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos [FDA]) de realizar estudios de seguridad cardiovascular (CV) con los nuevos fármacos para el control de la glucemia, se han publicado numerosos estudios con resultados contradictorios y sorprendentes en lo que se refiere a seguridad y eficacia en la reducción de eventos CV en la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y cardiopatía.

En este documento se pretende revisar estos estudios y plantear una actualización del tratamiento basada en los resultados de los mismos y teniendo como prioridad la seguridad y eficacia CV que cada uno de los fármacos antidiabéticos haya demostrado.

Es necesario insistir en la necesidad de que los cardiólogos sepan que existen fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) que aumentan el riesgo de eventos CV mayores: muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM) o insuficiencia cardíaca (IC). Al mismo tiempo, aquellos antidiabéticos que han demostrado reducción de mortalidad, complicaciones CV e IC en estos pacientes se deben dar a conocer.

Tras esta revisión, se pondrá de manifiesto que, en el tratamiento del paciente con DM2 y cardiopatía o de alto riesgo vascular,

---

### Correspondencia: Almudena Castro Conde

Presidenta de la Sección Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca.  
Sociedad Española de Cardiología.  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz, Madrid  
almudenacastroc@gmail.com

no todos los fármacos antidiabéticos (AD) son iguales, por lo que es prioritario conocer qué fármacos debemos indicar que ofrezcan seguridad y eficacia CV y además resulten efectivos en el control glucémico.

## 2. METODOLOGÍA

Para la realización de este documento, se reunió un equipo multidisciplinar de profesionales de las siguientes especialidades: cardiología, endocrinología y nefrología. Se llevó a cabo una revisión de todos los estudios publicados en este campo, incluyendo estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, estudios observacionales y metaanálisis.

La prioridad para establecer las recomendaciones terapéuticas se hizo según los estudios aleatorizados como primera opción. Para aquellos antihiperglucemiantes o grupos farmacológicos que carecían de este tipo de estudios, se revisaron metaanálisis y estudios observacionales publicados en revistas indexadas.

Se tuvieron en cuenta los siguientes puntos:

- Riesgo inducido por ciertas familias de fármacos antihiperglucemiantes.
- Beneficios en la reducción de la morbimortalidad demostrados por algunos de estos fármacos en el paciente diabético con enfermedad CV (ECV) o con alto riesgo de padecerla.
- Efecto neutro sobre el riesgo CV (RCV) y eficacia antihiperglucemiante de otros.

### 3. OBJETIVOS DE CONTROL EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la tabla 1 se muestran los objetivos de control en el paciente con DM2 y cardiopatía<sup>1,2</sup> que recomiendan las guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas.

Tabla 1	Objetivos de tratamiento
Tabaquismo	Cese absoluto
Presión arterial	< 140/85 mmHg*
c-LDL	< 70 mg/dL
HbA1C	< 7 % <sup>a</sup>
Ejercicio físico	Intensidad moderada 30 min/d, 5 días por semana
Peso corporal	IMC = 25 kg/m <sup>2</sup> Perímetro abdominal en hombres < 102 cm y en mujeres < 88 cm

**\* En pacientes con DM1 o jóvenes con DM2 o con albuminuria o retinopatía: 130/80 mmHg.**

<sup>a</sup> Se debe individualizar el objetivo de A1C según las características clínicas del paciente:

- Tiempo de evolución de la DM
- Edad
- Comorbilidad
- Riesgo de hipoglucemia
- Expectativa de vida

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja calidad; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal.

### 4. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

#### 4.1. Tratamiento no farmacológico

La piedra angular en el tratamiento de la DM de cualquier tipo es el estilo de vida. La pérdida de peso y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos diabéticos y no diabéticos<sup>3</sup>.

#### Dieta

En el paciente con DM2 la pérdida de peso debe ser un objetivo prioritario, dada la asociación entre DM2 y obesidad. Aunque los datos del estudio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)<sup>4</sup> demuestran que esta dieta disminuye la aparición de DM2 hasta un 40% sin necesidad de reducción de peso (efecto cualitativo de la dieta). Para perder peso son necesarias dietas con restricción calórica, ya sean bajas en hidratos de carbono, bajas en grasas

con restricción de hidratos de carbono o la dieta mediterránea<sup>4</sup>. La principal característica de la alimentación debe ser el control en la cantidad de hidratos de carbono de absorción rápida (azúcar, dulces, zumos, etc.) y la limitación de las grasas saturadas (carnes rojas, embutidos, bollería, etc.).

#### Ejercicio físico

Se ha de hacer una prescripción individualizada de ejercicio estableciendo las características generales del ejercicio aeróbico:

- **Nivel de intensidad:** debe estar entre el 60 y el 75% de lo que se denomina el nivel de reserva cardíaca. La forma más simple para calcular la intensidad del ejercicio es usar el Talking Test. En este caso, se trata de hacer ejercicio con una intensidad suficiente como para que la persona tenga dificultad para mantener una conversación.
- **Frecuencia y progresión:** el ejercicio debe realizarse de forma continuada. Se recomienda al menos 5 días a la semana.
- **Duración:** se recomienda un mínimo de 30 minutos al día de ejercicio aeróbico moderado, realizado al menos cinco días a la semana, o bien 90 minutos a la semana de ejercicio de alta intensidad. También puede llevarse a cabo una combinación de ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia.

#### Abstención absoluta de tabaco

Se ha observado que una quinta parte de los diabéticos son fumadores.

El tabaco aumenta de forma exponencial el RCV en el paciente diabético:

- El paciente diabético y fumador tiene doble riesgo de mortalidad total y eventos CV mayores que el paciente diabético no fumador<sup>5</sup>.
- Además, se ha observado que este riesgo disminuye cuando se deja de fumar.
- Fumar también incrementa el riesgo de complicaciones microvasculares en el paciente diabético.

El tabaco es, por sí mismo, un factor de riesgo que favorece la aparición de DM.

#### 4.2. Tratamiento farmacológico

##### 4.2.1. Control multifactorial

En el año 2008 se publicaron cinco grandes estudios que obligaron a cambiar la práctica clínica de los pacientes diabéticos, sobre todo en los cardiopatas y en las personas con factores de RCV.

En el STENO-2<sup>6</sup> se observó que la intensificación del tratamiento multifactorial sobre hipertensión arterial, lípidos, dieta y ejercicio fí-

sico de la DM2 redujo en un 50% las complicaciones macro y microvasculares. Sorprendentemente, estos resultados no tuvieron que ver con el control glucémico, ya que el objetivo de hemoglobina glucosilada < 6,5% únicamente se logró en un 15% de los casos y no hubo diferencias significativas en la mortalidad total en el seguimiento a 7,8 años para los grupos de control glucémico.

En el UKPDS a los 10 años del seguimiento<sup>7</sup>, se observa que las diferencias en las complicaciones microvasculares de la DM se mantienen entre los grupos (tratamiento intensivo multifactorial vs. no intensivo), a pesar de que ambos grupos ya no presentan distinciones en cuanto al control de la glucemia.

Otros tres ensayos clínicos, ACCORD<sup>8</sup>, ADVANCE<sup>9</sup> y VADT<sup>10</sup>, compararon el control glucémico intensivo de la glucemia frente al control estándar, menos exigente, y sus efectos sobre los eventos CV graves o mortales. Los resultados, uniformes en su conjunto, fueron concluyentes: el control estricto de la glucemia no consiguió reducciones significativas en la tasa de eventos CV mayores o muerte en comparación con el control estándar; incluso, el ACCORD debió suspenderse prematuramente por un incremento en la mortalidad de origen CV.

Tras la publicación de estos estudios, existe consenso entre las sociedades científicas sobre los siguientes aspectos:

- El mejor tratamiento para la DM es el abordaje de los factores de RCV, sobre todo el control de cifras de presión arterial y lípidos.
- El beneficio de conseguir un control estricto de los factores de riesgo en el paciente diabético es mayor que el de conseguir control de sus glucemias.
- Este beneficio tiene una herencia que perdura en el tiempo.

#### 4.2.2. Riesgo inducido por fármacos antidiabéticos

En el tratamiento de la DM2 hemos asistido durante años a la paradoja de que no solamente no obteníamos un beneficio CV al tratar la DM2, sino que, en algunos casos, producíamos un daño al paciente por aumento de RCV: episodios CV mayores, mortalidad o IC debido a los fármacos utilizados para el control glucémico, tanto por el efecto directo hipoglucemiante como por los efectos a nivel CV.

Por tanto, es preciso conocer el riesgo inducido por algunos antihiperoglucemiantes para no prescribirlos a nuestros pacientes diabéticos con ECV. Los principales riesgos y los fármacos asociados a ellos se resumen en la tabla 2.

#### 4.2.3. Seguridad y eficacia cardiovascular según la familia de fármacos antidiabéticos

##### Biguanidas (metformina)

La metformina es el AD oral más prescrito a nivel mundial y se recomienda como primer escalón de tratamiento de la DM2 en la mayoría de las guías internacionales. La preferencia por este fármaco sobre otros AD orales se basa en la larga experiencia sobre su uso, su eficacia, tolerabilidad, seguridad y bajo coste.

Los estudios de seguridad y eficacia CV con metformina son UKPDS<sup>11</sup> y UKPDS a 10 años<sup>7</sup>:

- En ellos se evidenció que el tratamiento a largo plazo con metformina es seguro y se logró una reducción significa-

Tabla 2

Riesgo y beneficio de los fármacos antidiabéticos

	MET	iSGLT2	aGLP1	iDPP-4	Insulina	Pioglitazona	SU/ GLIN	iAG
Hipoglucemia	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderado-severo	Neutro	Moderado-severo/leve	Neutro
Aumento de peso	Leve	Pierde	Pierde	Neutro	Gana	Gana	Gana	Neutro
Infecciones GU	Neutro	Leve	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro
IC / eventos CV	Posible beneficio	Beneficio (empagliflozina)	Neutro/beneficio (liraglutida y semaglutida)	Neutro	Neutro	Moderado-severo/no	Moderado/?	Neutro
Fracturas	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro

aGLP1: análogos del péptido semejante al glucagón tipo 1; CV: cardiovasculares; GLIN: glinidas; GU: genitourinarias; iAG: inhibidores de alfa glucosidasa; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; SU: sulfonilureas.

■ Beneficio    ■ Riesgo leve    ■ Riesgo moderado/severo

tiva de las complicaciones microvasculares y de IAM en un grupo pequeño de pacientes con DM2 de reciente comienzo y con sobrepeso.

- Los metaanálisis que evaluaron el efecto de metformina sobre los eventos CV arrojan resultados discordantes con el UKPDS sobre el efecto cardioprotector de metformina<sup>12-14</sup>. En cualquier caso, existe un amplio consenso en aceptar metformina como fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2.
- En cuanto a la IC, la metformina ha mostrado beneficio en pacientes con DM2 e IC en estudios observacionales y metaanálisis<sup>15,16</sup>.

Los principales factores limitantes a la prescripción de metformina son la tolerancia digestiva y la función renal. La acidosis láctica es una complicación rara (5 casos/100 000 pacientes/año de tratamiento), principalmente relacionada con la insuficiencia renal. En este sentido, la FDA ha actualizado recientemente sus recomendaciones respecto a la ficha técnica, anunciando que metformina puede utilizarse de forma segura en los pacientes con insuficiencia renal leve y en algunos pacientes con insuficiencia renal moderada<sup>17</sup>. La función renal debe determinarse de acuerdo a una fórmula de estimación del filtrado glomerular (FG), en lugar de basarse en la cifra de creatinina. El fármaco estaría contraindicado para aclaramientos  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  y podría mantenerse con precaución y monitorizando la función renal para aclaramientos entre 45 y  $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . No se recomienda iniciar metformina en pacientes con aclaramiento<sup>18</sup>  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

### Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) son fármacos secretagogos, es decir, que estimulan la producción de insulina por el páncreas. Desde la década de 1970 ha existido cierto debate sobre su seguridad CV tras los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP), en el que tolbutamida (SU de primera generación) se asoció a un incremento de la mortalidad CV<sup>19</sup>.

En los últimos años se han publicado distintos metaanálisis y estudios observacionales con resultados heterogéneos. Así, en el metaanálisis de Monami M et al.<sup>20</sup>, las SU (comparadas con otros hipoglucemiantes) no parecen aumentar la incidencia global de eventos CV, aunque podrían incrementar el riesgo de ictus y se asociaron a un aumento significativo de mortalidad. En otra revisión<sup>21</sup> se concluyó que el tratamiento con SU aumentaba significativamente la mortalidad total y CV en comparación con otros hipoglucemiantes, siendo este aumento aún más pronunciado frente a metformina. Únicamente el estudio ADVANCE<sup>22</sup> demostró que la gliclazida no aumentaba las complicaciones macrovasculares y tenía un efecto nefroprotector.

Por tanto, hasta la fecha, las SU no han demostrado ser beneficiosas en reducir las complicaciones macrovasculares de los pacientes con DM2 y, en ocasiones, parecen ser perjudiciales.

### Glinidas

Las glinidas, repaglinida y nateglinida, ejercen su efecto hipoglucemiante aumentando la secreción de insulina y conforman, junto con las SU, el grupo de los llamados secretagogos<sup>23</sup>. Actúan fundamentalmente bajando la glucemia posprandial. Sus principales efectos secundarios son la ganancia ponderal y las hipoglucemias, siendo ambos efectos menores en comparación con SU<sup>24</sup>.

En un estudio observacional reciente<sup>25</sup>, el 23,4% de los pacientes que recibieron repaglinida presentaron alguno de los *end-points*: muerte por todas las causas, fibrilación auricular, ictus, IC o IAM. No hubo diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que recibieron glibenclamida y gliclazida.

Actualmente no se dispone de evidencia suficiente que confirme la seguridad CV de las glinidas. Su asociación con hipoglucemias y su perfil CV similar a SU en un único estudio desaconsejan su uso como primera elección.

### Inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbossa)

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas, acarbossa y miglitol, inhiben la escisión de las grandes moléculas de hidratos de carbono en el tubo digestivo, retrasan la absorción de las mismas y reducen la glucemia posprandial. Sus principales efectos secundarios son el meteorismo y la diarrea. Estos fármacos contribuyen al descenso de los triglicéridos a nivel posprandial. No se han descritos efectos significativos sobre la presión arterial ni sobre el peso.

En el estudio STOP-NIDDM<sup>26</sup> se evaluó el RCV de pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, así como el riesgo de desarrollar DM2. En el grupo de acarbossa se objetivó un descenso del riesgo relativo de eventos CV del 49% (HR 0,51, [IC 95% 0,28-0,95], reducción absoluta del riesgo 2,5%) en comparación con placebo; sin embargo, el número de eventos fue pequeño y no tuvo la suficiente potencia estadística para afirmar que el tratamiento con acarbossa en estos pacientes se asoció con protección CV.

También se ha publicado un metaanálisis<sup>27</sup> en el que se describe una reducción del riesgo relativo de IAM del 64% (HR 0,36 [IC 95% 0,16-0,80],  $p = 0,0120$ ) en los pacientes tratados con acarbossa. Asimismo, la reducción del riesgo relativo de eventos CV fue del 35% (HR 0,65 [IC 95% 0,48-0,88],  $p = 0,0061$ ). No se produjeron descensos significativos en el resto de eventos por separado.

En la actualidad, existe otro estudio en marcha (*clinical trial* ISRCTN 91899513) para evaluar los efectos de la acarbossa añadida al tratamiento estándar CV en pacientes con enfermedad arterial coronaria y tolerancia alterada a la glucosa<sup>28</sup>.

Si bien el perfil de estos fármacos parece favorable sobre el RCV, los datos disponibles son escasos y son necesarios más estudios diseñados de forma específica para demostrarlo.

### Tiazolidinas o glitazonas

Las glitazonas activan los receptores nucleares *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ) y ejercen su acción a través de cuatro mecanismos conocidos:

- Mejoran la resistencia insulínica con poca o nula tendencia a producir hipoglucemia.
- Incrementan la captación de glucosa por el músculo esquelético al regular las citocinas de los adipocitos responsables de la sensibilización a la insulina.
- Disminuyen la producción hepática de glucosa.
- Producen retención hidrosalina y edemas periféricos, aumento de peso e IC.

Están contraindicadas en pacientes con IC o riesgo de padecerla<sup>29,30</sup>.

La rosiglitazona fue retirada del mercado europeo por la Agencia Europea del Medicamento debido al aumento de riesgo de IAM<sup>31,32</sup>. En Estados Unidos sigue en el mercado, aunque como última alternativa terapéutica.

En la actualidad, en Europa solamente disponemos de la pioglitazona, que no se ha asociado con IAM pero que, a pesar de ello, no se recomienda como opción terapéutica para pacientes con DM2 y ECV por el riesgo de IC.

### Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4)

El mecanismo de acción de los iDPP-4 consiste en evitar la inactivación del péptido semejante a glucagón tipo 1 (GLP-1) para, de ese modo, potenciar y prolongar los efectos de la liberación endógena de esta hormona, mejorando sustancialmente el control glucémico en ayuno y posprandial y sin producir hipoglucemia.

Los estudios de seguridad CV con este grupo de fármacos se resumen en la tabla 3.

De estos estudios, TECOS es el estudio con seguimiento más largo, con cifras basales de A1c más bajas (7,2%) y con un tiempo de evolución de la DM2 > 11 años. Los resultados han demostrado que, con un control glucémico similar, no se observan diferencias en ninguno de los objetivos CV definidos (objetivo CV principal compuesto de muerte CV, nuevo IAM, nuevo accidente cerebrovascular e ingreso por angina inestable) ni en los ingresos por IC.

Recientemente, la FDA ha publicado un comunicado advirtiendo la asociación de la aparición de IC con el uso de saxagliptina y alogliptina<sup>39</sup>. Estamos pendientes del posicionamiento de

la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con respecto a estos fármacos, pues la relación de alogliptina con IC no está tan clara como con saxagliptina. En cuanto a vildagliptina, tiene un metaanálisis de 17 000 pacientes frente a placebo u otros antidiabéticos donde se muestra seguridad CV en eventos CV y no aumento de IC<sup>40</sup>.

Por tanto, este grupo farmacológico parece tener un perfil de seguridad CV aceptable, sobre todo sitagliptina, pero no ha demostrado ninguna eficacia en la reducción de eventos CV.

**Tabla 3 Estudios de seguridad cardiovascular con IDPP-4**

IDPP-4	Estudio	Publicado	Seguridad CV	Eficacia CV
Alogliptina	EXAMINE <sup>33</sup>	2013	Sí (dudas IC)	Neutro
Saxagliptina	SAVOR <sup>34</sup>	2013	Sí en eventos CV No en IC (↑)	Neutro
Sitagliptina	TECOS <sup>35</sup>	2015	Sí	Neutro
Linagliptina	CAROLINA <sup>36</sup>	En marcha	-	-
Linagliptina	CARMELINA <sup>37</sup>	En marcha	-	-
Vildagliptina	VIVIDD <sup>38</sup>	2013	Objetivos ecocardiográficos no de seguridad	Neutro

CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4.

### Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

El bloqueo de estos cotransportadores, específicamente el bloqueo del SGLT2, inhibe la reabsorción renal de glucosa (aumentando su excreción renal) y ayuda a la reducción de la hiperglucemia<sup>5</sup>. Respecto a los efectos secundarios, presentan un bajo riesgo de hipoglucemia, pero con su uso hay un aumento de infecciones genitourinarias.

El estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>41</sup> marca un hito dentro de los estudios con AD orales, pues la empagliflozina se convierte en el primer AD que reduce el RCV en pacientes con DM2 y ECV o alto riesgo de eventos CV. En este estudio se asignaron aleatoriamente 7034 pacientes con DM2 y cardiopatía establecida en su mayoría, así como rangos de A1C entre 7 y 10%, a recibir empagliflozina. El objetivo primario fue la variable compuesta por mortalidad CV, IAM no mortal o ictus no mortal. Para el objetivo secundario, se añadió a la variable primaria anterior la hospitalización por angina inestable.

El resultado primario ocurrió en 490 de 4687 pacientes (10,5 %) en el grupo empagliflozina y en 282 de los 2333 pacientes (12,1 %) en el grupo placebo (HR 0,86 [IC 95,02 % 0,74-0,99],  $p = 0,04$  para superioridad). No hubo diferencias significativas en las tasas de IAM o de accidente cerebrovascular, pero en el grupo de empagliflozina hubo tasas significativamente más bajas de muerte por causas CV (HR 0,62 [IC 95 % 0,49-0,77; reducción del riesgo relativo del 38 %). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado secundario ( $p = 0,08$  para la superioridad). Y tampoco hubo diferencias en la hospitalización por angina inestable (HR 0,99 [IC 95 % 0,74-1,34]).

En el grupo de empagliflozina, se encontró una reducción del riesgo relativo del 35 % de la hospitalización por IC (2,7 % vs. 4,1 %) y del 32 % en la muerte por cualquier causa (5,7 % vs. 8,3 %, respectivamente).

Recientemente se han publicado los datos del subestudio renal de EMPA-REG<sup>42</sup>, donde se demuestra un efecto nefroprotector de la empagliflozina en la población del estudio asignada a tratamiento activo, con una disminución del 39 % de la progresión de la insuficiencia renal en comparación con placebo (12,7 % vs. 18,8 %; HR 0,61;  $p < 0,001$ ). También se observaron diferencias significativas en la aparición de albuminuria y en la necesidad de diálisis.

En la actualidad están en marcha los estudios DECLARE<sup>43</sup> con dapagliflozina y CANVAS<sup>44</sup> con canagliflozina en población diabética tipo 2 con alto riesgo vascular o enfermedad vascular establecida y con objetivos similares a los del EMPA-REG. Por tanto, aunque este grupo farmacológico es prometedor para el tratamiento de nuestros pacientes, debemos esperar los resultados de estos dos estudios para demostrar su seguridad CV y eficacia en la reducción de eventos CV. Hoy en día, empagliflozina es el único fármaco de este grupo que ha demostrado reducción de morbimortalidad CV.

### Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1)

El GLP-1 es una hormona derivada del intestino que desempeña un papel importante, junto con el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), a la hora de contribuir a la secreción de insulina dependiente de la glucosa después de una comida. El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón posprandial de las células alfa pancreáticas, ralentiza el ritmo del vaciado gástrico por su efecto en el nervio vago y estimula la saciedad a través de la activación del receptor en el hipotálamo. Estos efectos derivan en una reducción de la ingesta de alimentos y en una pérdida de peso.

Desde la perspectiva del beneficio CV, en la actualidad se han publicado los resultados de los estudios pivotaes de lixisenatida, liraglutida y semaglutida: ELIXA<sup>45</sup>, LEADER<sup>46</sup> y SUSTAIN-6<sup>47</sup>.

El estudio ELIXA<sup>45</sup> es el primer estudio de seguridad CV realizado con análogos del receptor GLP-1. El objetivo principal compuesto del estudio fue valorar la muerte CV, el IAM no fatal, el ictus no fatal y el ingreso por angina inestable. No se observaron diferencias significativas ni en el objetivo principal compuesto CV. Aquellos con IC basal tenían mucho peor pronóstico en ambos grupos de tratamiento (cuatro veces peor).

El LEADER<sup>46</sup> valoró el efecto de liraglutida en pacientes con DM2 de alto RCV. El objetivo principal fue el tiempo hasta la muerte CV, el IAM no fatal y el accidente cerebrovascular no fatal. En el grupo liraglutida se observaron menos episodios que en el grupo placebo: 13,0 % vs. 14,9 % (HR 0,87 [IC 95 % 0,78-0,97],  $p = 0,007$ ). Dicha reducción se observó principalmente a expensas de la reducción de la tasa de mortalidad: 8,2 % vs. 9,6 % con placebo (HR 0,85 [IC 95 % 0,74-0,97],  $p = 0,02$ ). Las tasas de los otros componentes del objetivo principal no fueron estadísticamente diferentes respecto al grupo placebo (IAM, accidente cerebrovascular, ingreso por IC crónica). Por tanto, LEADER es el primer estudio con análogos del GLP-1 que demuestra reducción de mortalidad.

Estos resultados se corroboran con la publicación del SUSTAIN-6<sup>47</sup>, en el que también se obtienen reducciones significativas del objetivo compuesto de muerte CV, del IAM no fatal e ictus no fatal del 26 %, del ictus del 39 % y de la revascularización coronaria o periférica del 35 %.

### Insulina

A pesar del amplio uso de la insulina, no disponíamos de estudios aleatorizados de seguridad CV hasta la realización del ORIGIN.

El estudio ORIGIN<sup>48</sup> postuló la hipótesis de que el suministro de suficiente cantidad de insulina basal para normalizar los niveles de glucosa en plasma puede reducir los eventos CV en pacientes de riesgo con alteración del metabolismo de la glucosa.

Se consideraron dos objetivos principales del estudio: por un lado, la muerte de causa CV, IAM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal, y por otro, la suma del primer objetivo y cualquier procedimiento de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) o ingreso por IC. Los eventos microvasculares, la incidencia de DM, la hipoglucemia, el peso y el cáncer también se compararon entre los grupos.

La mediana de seguimiento fue de 6,2 años (rango intercuartil 5,8 a 6,7). Las tasas de eventos CV fueron similares en los grupos de insulina glargina y el tratamiento estándar para el primer objetivo. Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad (HR 0,98 [IC 95 % 0,90-1,08],  $p = 0,70$ ) o en los eventos microvasculares (HR 0,97; IC 95 % 0,90-1,05],  $p = 0,43$ ). El efecto de la intervención sobre los dos objetivos coprimarios fue similar entre los subgrupos.

En conclusión, los resultados son positivos en el sentido de que se demuestra la seguridad CV de la insulina glargina y la ausencia de aumento de la incidencia de cánceres.

#### 4.2.4. Consideraciones especiales en el paciente renal con diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía

La aparición de insuficiencia o enfermedad renal crónica (ERC) durante la evolución de la DM2 causa un aumento progresivo en la resistencia a la insulina que es proporcional a la reducción del FG. La insuficiencia renal de cualquier etiología se considera un factor de RCV independiente.

#### Eficacia de los antihiper-glucemiantes en ERC

En términos de eficacia, debe diferenciarse la eficacia metabólica de la eficacia en reducción del riesgo cardiorrenal.

**Desde el punto de vista de eficacia metabólica**, el único grupo de fármacos que puede ver reducida su eficacia en el control de la A1C, de la glucosa en ayunas o de la glucosa posprandial es el de los iSGLT2. En todos los demás casos, la ERC tiende a producir aumento de los efectos metabólicos. La mayor parte de los fármacos cuyo uso no se recomienda en ERC son fármacos con capacidad de causar hipoglucemias<sup>49</sup>.

**Desde el punto de vista de eficacia en reducción del riesgo cardiorrenal**, sin embargo, hay menos fármacos que hayan demostrado eficacia. El riesgo cardiorrenal viene determinado por la resistencia a la insulina y por la propia lesión renal. En la DM2 con ERC, la eficacia en reducción del riesgo cardiorrenal que normalmente acompaña a la eficacia en el control metabólico puede aparecer disociada<sup>50</sup>. En el caso notable de los iSGLT2, esta disociación obedece al hecho de que estos son los únicos fármacos antihiper-glucemiantes cuya acción no requiere ni estimula la presencia de insulina.

#### Recomendaciones de tratamiento de la DM2 en la ERC

- Teniendo en cuenta los factores anteriores, el primer fármaco de elección cuando hay ERC, especialmente si existe la sospecha de que la ERC es secundaria a nefropatía diabética, serían los iSGLT2, ya que proporcionarían tanto eficacia metabólica como eficacia en protección cardiorrenal. Esta indicación es especialmente clara para reducciones pequeñas del FG, ya que, a medida que la ERC progresa, la eficacia en protección cardiorrenal de los iSGLT2 se mantiene y es cada vez más valiosa. Sin embargo, con la reducción de FG su eficacia metabólica se reduce y probablemente requerirá la asociación —que no la sustitución— de otro AD.
- La doble terapia debe incluir un iSGLT2 y otro antihiper-glucemiante.

- El iSGLT2 debe mantenerse hasta alcanzar un FG  $\leq 30$  ml/min.
- La combinación más recomendable es la de un iDPP-4 y un iSGLT2. Si el control glucémico es excesivo (tendencia a la hipoglucemia), se ha de reducir la dosis del iDPP-4 pero mantener el iSGLT2. Cuando la ERC progresa, linagliptina no requiere ajuste de dosis. El resto sí que deben ajustarse según el FG.

#### 4.2.5. Tratamiento de elección en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

Tras la revisión de la evidencia existente hasta la actualidad sobre el efecto de los fármacos antihiper-glucemiantes, la elección de los mismos en el paciente con DM2 y ECV ha de hacerse según la demostración de la seguridad CV y el beneficio clínico en la reducción de eventos CV (eficacia CV) en los estudios clínicos (tabla 4).

Eficacia CV	Seguridad CV	Reducción A1C	< Hipoglucemias
Empagliflozina (iSGLT2)	Empagliflozina (iSGLT2)	iSGLT2	iSGLT2
Metformina	Metformina	Metformina	Metformina
Liraglutida (aGLP1) Semaglutida (aGLP1)	Liraglutida (aGLP1) Semaglutida (aGLP1)	aGLP1	aGLP1
	IDPP-4 (sitagliptina)	IDPP-4	IDPP-4
	Gliclazida (SU)	Gliclazida (SU)	
	Insulina	Insulina	

aGLP1: análogos del péptido semejante al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Asimismo, también debemos considerar que, en la mayoría de casos, los AD han de ajustarse a la función renal del paciente<sup>51</sup>. En la tabla 5 se explica el ajuste de dosis de los AD con la función renal del paciente.

Por tanto, coincidiendo con las Guías Canadienses de Diabetes de 2016<sup>52</sup> y las Europeas de Prevención Cardiovascular<sup>2</sup> e Insuficiencia Cardíaca<sup>53</sup>, podemos establecer como primer escalón terapéutico para el control glucémico el uso de metformina. Dentro del grupo de los iSGLT2, la empagliflozina es un fármaco que no solamente servirá para el control glucémico como segunda línea,

sino también para la prevención de la morbimortalidad CV y la IC. La liraglutida también debe ser considerada como una opción terapéutica antihiper glucemiante preferente y como un tratamiento para la prevención de la ECV en el paciente con DM2.

## 5. RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ANTI-HIPERGLUCEMIANTE EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El algoritmo 1 se basa en los resultados de seguridad y eficacia CV de los fármacos AD que han evidenciado los estudios aleatorizados publicados hasta la fecha, así como en las características de los pacientes incluidos en ellos: A1C, función renal, etc.

Hay fármacos que no aparecen en el algoritmo porque no han demostrado seguridad o eficacia CV, porque están pendientes de demostrarlo en estudios en marcha o porque han mostrado un aumento de RCV (como las SU) o un aumento de IC (como la pioglitazona).

**Tabla 5** **Ajuste de dosis de los antidiabéticos según la función renal**

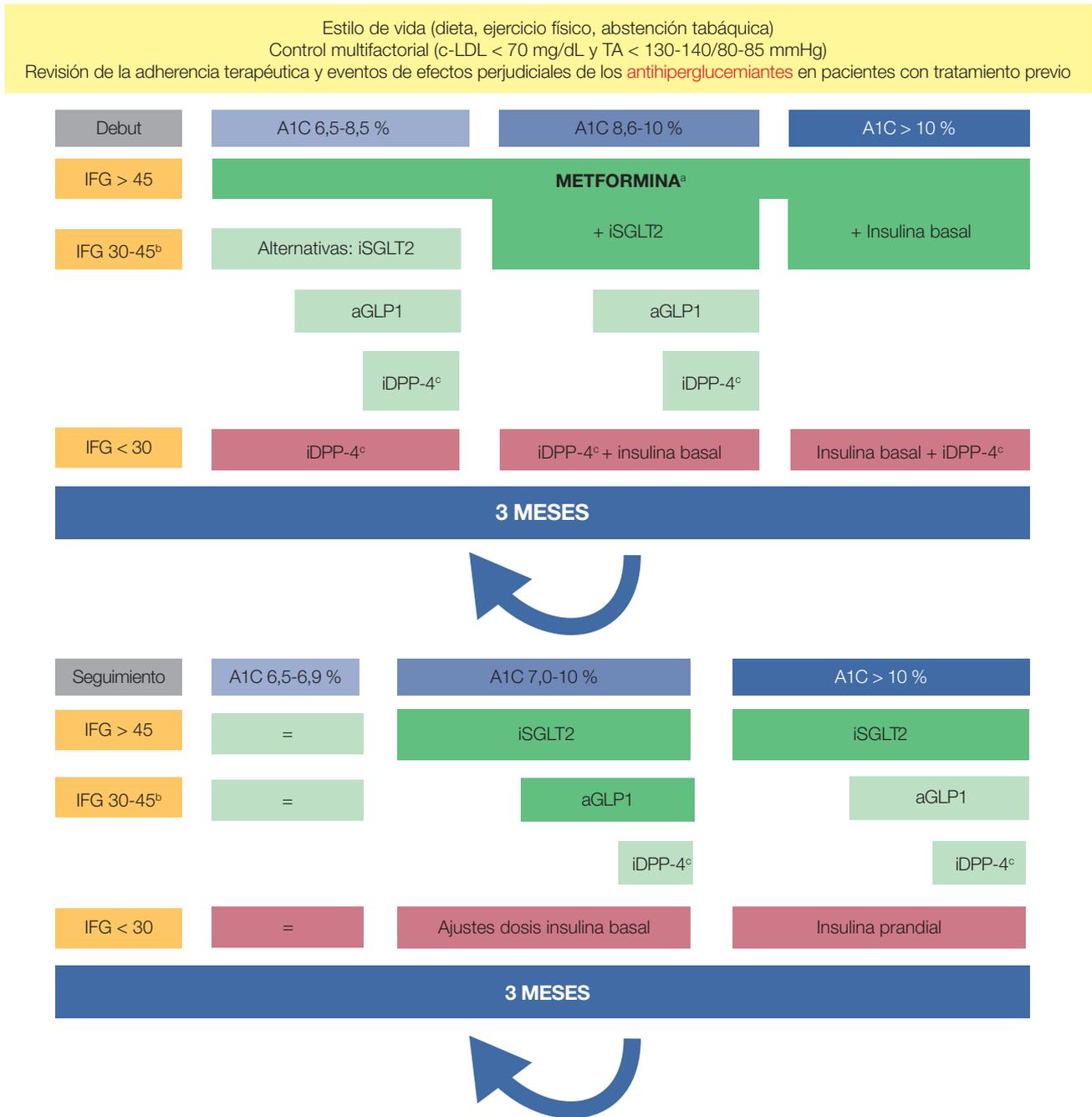
	Estadios 1-2 FG > 60 ml/min	Estadio 3a FG 45-60 ml/min	Estadio 3b FG 30-44 ml/min	Estadios 4-5 FG < 30 ml/min
Insulina	■	■	■	■
Repaglinida	■	■	■	■
iDPP-4	■	■	■	■
Metformina	■	■	■	■
Agonistas GLP1-RA	■	■	■	■
iSGLT2	■	■	■	■

■ Uso seguro    ■ Uso con precaución    ■ Uso no recomendado

FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Algoritmo 1

Algoritmo terapéutico del paciente con DM2 y cardiopatía



<sup>a</sup> Con IFG 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, metformina se puede utilizar en pacientes que ya la tomaban previamente. No se recomienda iniciarla en este rango.

<sup>b</sup> Ficha técnica: no deben iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran iSGLT2 o aGLP1 y cuya TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con un CrCl < 60 ml/min, se deben administrar con precaución. El tratamiento debe interrumpirse cuando sistemáticamente la TFGe se encuentre por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl se encuentre por debajo de 45 ml/min. Sin embargo, en ensayos clínicos estos fármacos han demostrado seguridad con FG por encima de 30 ml/min.

En ensayos clínicos, se ha probado su seguridad hasta 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup> IDPP-4: ajuste de dosis según la función renal.

aGLP1: análogos del péptido semejante a glucagón tipo 1; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de bajo peso molecular; DM: diabetes mellitus tipo 2; FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; IFG: índice de filtrado glomerular; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TA: tensión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S1-S2.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-81.
3. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2):CD005270.
4. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
5. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu F. Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015;132(19):1795-804. Epub 2015 Aug 26.
6. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow up of intensive glucose control in type 2. *NEJM* 2008;359(15):1565-76.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39. Epub 2008 Dec 17.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
12. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2070-80.
13. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966.
14. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):221-8.
15. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):53-8. Epub 2010 Oct 15.
16. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):395-402.
17. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>
18. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
19. Prout TE, Knatterud GL, Meinert CL, Klimt CR. The UGDP controversy. Clinical trials versus clinical impressions. *Diabetes* 1972;21(10):1035-40.
20. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):938-53.
21. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *DiabVasc Dis Res* 2013;10(4):302-14.
22. Pladevall M, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
23. Fuhlerdorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998;47(3):345-51.
24. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001;358(9294):1709-16.
25. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications* 2015;29(2):196-202.
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25(1):10-6.
28. Holman RR, Bethel MA, Chan JCN, Chiasson JL, Doran Z, Ge J, et al. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial. *Am Heart J* 2014;168(1):23-9.e2.

29. Mc Guire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation* 2008;117(3):440-9.
30. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-3.
31. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/09/news\\_detail\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
32. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
33. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35
34. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
35. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; for the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-42. Epub 2015 Jun 8.
36. CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424?term=carolina+linagliptin&rank=1>
37. Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=carmelina&rank=1>
38. McMurray J. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes (VIVID) trial. *HFC* 2013; Abstract 99.
39. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
40. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(11):1085-92.
41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
42. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34.
43. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=declare&rank=2>
44. CANVAS - CANagliptin cardioVascular Assessment Study (CANVAS). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=canvas&rank=1>
45. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
46. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
47. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Sep 15. [Epub ahead of print]
48. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. Epub 2012 Jun 11.
49. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kovesdy CP. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(1):8-15.
50. Li Y, Xie D, Qin X, Tang G, Xing H, Li Z, et al. Metabolic syndrome, but not insulin resistance, is associated with an increased risk of renal function decline. *Clin Nutr* 2015;34(2):269-75.
51. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Góriz JL, Menéndez E; Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):34-45.
52. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016;40(3):193-5.
53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200.





