

# Insuficiencia cardíaca y diabetes

## Nuevos tratamientos para la diabetes

Cecilia Perel<sup>1</sup>

### Resumen

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es una enfermedad cardiometabólica que predispone a complicaciones microvasculares y macrovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca (IC).

Existen varios mecanismos que pueden explicar el desarrollo de IC en los pacientes con diabetes.

A pesar de recibir el tratamiento estándar, los pacientes que padecen DMT2 y enfermedad cardiovascular (CV) establecida, aun permanecen en riesgo, con una expectativa de vida reducida, y por ende, necesitan un tratamiento cardioprotector adicional. Mientras que el control intensivo glucémico ofrece un beneficio sustancial en cuanto a reducción de eventos microvasculares, es insuficiente en cuanto a la reducción de eventos macrovasculares, además el potencial daño que se produce ante la hipoglucemia severa puede contrarrestar el potencial beneficio en el tratamiento intensivo para el descenso de la glucemia. Los tratamientos para el control glucémico que logren mejorar los factores CV y que se extiendan más allá de su efecto glucocéntrico son los que hoy día pueden mejorar la morbi-mortalidad en los pacientes diabéticos.

Las nuevas drogas antidiabéticas han tratado de demostrar seguridad CV en especial en el grupo de diabéticos de alto riesgo CV, alguna de ellas ha demostrado reducción en la mortalidad CV y total.

El advenimiento de los agonistas de los GLP-1 y de los inhibidores de los SGLT2 ha abierto una nueva era prometedora en el paciente diabético tipo 2.

*Insuf Card* 2018;13(4): 155-169

**Palabras clave:** Diabetes - Inhibidores de SGLT2 - Agonistas GLP-1 - Riesgo cardiovascular - Mortalidad cardiovascular - Insuficiencia cardíaca - Antidiabéticos - Hipertensión arterial

### Summary

#### *Heart failure and diabetes New treatments for diabetes*

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a cardiometabolic disease that predisposes to microvascular and macrovascular complications, including heart failure (HF).*

*There are several mechanisms that can explain the development of HF in patients with diabetes.*

*Despite of receiving the standard treatment for, patients with T2DM and established cardiovascular (CV) disease still remain at risk, with a reduced life expectancy, and therefore, need an additional cardioprotective treatment.*

*While intensive glycemic control offers a substantial benefit in terms of reduction of microvascular events, it is*

<sup>1</sup> Médica cardióloga. Especialista en Hipertensión Arterial. Coordinadora Médica de Obesidad y Síndrome Metabólico. Hospital Bernardino Rivadavia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.  
Miembro de *American Heart Association*.

**Correspondencia:** Dra. Cecilia Perel.  
E-mail: info@ceciliaperel.com

Recibido: 27/07/2018  
Aceptado: 16/10/2018

*insufficient in terms of reducing macrovascular events, and the potential damage that occurs in the face of severe hypoglycemia can counteract the potential benefit in intensive treatment for the decrease in blood glucose. Treatments for glycemic control that improve CV factors and extend beyond their gluco-centric effect are those that can improve morbidity and mortality in diabetic patients today.*

*The new antidiabetic drugs have tried to demonstrate CV safety, especially in the group of diabetics with high CV risk, some of them have shown a reduction in CV and total mortality.*

*The advent of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors has opened a promising new era in type II diabetic patients.*

**Keywords:** Diabetes - SGLT2 inhibitors - GLP-1 agonists - Cardiovascular risk - Cardiovascular mortality - Heart failure - Antidiabetics - High blood pressure

## Resumo

### *Insuficiência cardíaca e diabetes Novos tratamentos para diabetes*

*A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença cardiometabólica que predispõe a complicações microvasculares e macrovasculares, incluindo insuficiência cardíaca (IC).*

*Existem vários mecanismos que podem explicar o desenvolvimento da IC em pacientes com diabetes.*

*Apesar de receberem o tratamento padrão, os pacientes com DM II e doença cardiovascular (CV) estabelecida ainda permanecem em risco, com uma expectativa de vida reduzida e, portanto, precisam de um tratamento cardioprotetor adicional. Enquanto o controle glicêmico intensivo proporciona um benefício substancial na redução de eventos microvasculares, é insuficiente na redução de eventos macrovasculares, e o dano potencial que ocorre antes de hipoglicemia grave pode neutralizar o benefício potencial no tratamento intensivo a diminuição da glicose no sangue. Os tratamentos para o controle glicêmico que melhoram os fatores CV e que se estendem além do seu efeito gluco-centricos são aqueles que podem melhorar a morbidade e a mortalidade em pacientes diabéticos atualmente.*

*Os novos antidiabéticos tentaram demonstrar a segurança CV, especialmente no grupo de diabéticos com alto risco CV, alguns deles mostraram uma redução na mortalidade CV e total.*

*O advento dos agonistas do GLP-1 e dos inibidores do SGLT2 abriu uma nova era promissora em pacientes diabéticos tipo 2.*

**Palavras-chave:** Diabetes - Inibidores de SGLT2 - Agonistas de GLP-1 - Risco cardiovascular - Mortalidade cardiovascular - Insuficiência cardíaca - Antidiabéticos - Hipertensão arterial

---

## Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad cardiometabólica que predispone a complicaciones microvasculares y macrovasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia viene en aumento en las últimas décadas<sup>1</sup>. El número de personas con DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, siendo más frecuente la DM (hasta el 90% de los casos)<sup>1</sup>.

La falta de control metabólico, se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad cardiovascular (CV). Estudios epidemiológicos recientes indican que la DM duplica al doble el riesgo CV<sup>2</sup>. También incrementa el riesgo de mortalidad de causas no CV, incluyendo muerte prematura de cáncer.

La DM es la primera causa de ceguera, diálisis/trasplante y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz, individualizado y multifactorial retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y expectativa de vida.

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinario, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo. Afortunadamente, se redujo el riesgo de mortalidad CV de la DM en las últimas décadas debido a la reducción en el perfil lipídico, el control de la presión arterial (PA), el cese tabáquico, la discutida antiagregación y el mejor manejo glucémico. De todas maneras, parecería que el beneficio global en cuanto a reducción de mortalidad CV es debido al tratamiento multifactorial.

Aunque varios estudios han demostrado el beneficio del óptimo control glucémico sobre las complicaciones microvasculares, aun queda poco claro los efectos del control estricto glucémico sobre las complicaciones macrovasculares<sup>3-5</sup>.

Al igual que los resultados de varios estudios recientes, como lo observado en el estudio ACCORD (*Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study*), en el cual se comparó el control glucémico intensivo versus un tratamiento estándar, este estudio fue interrumpido

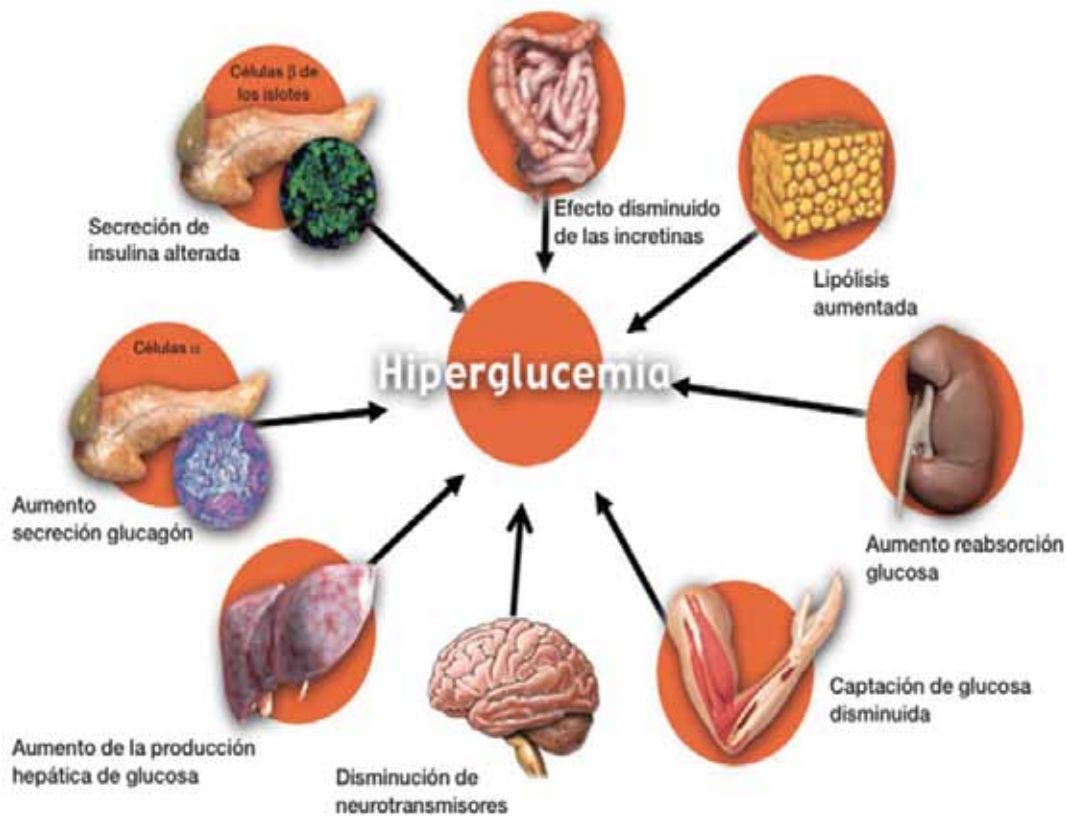
abruptamente a los 3,5 años por demostrar que el control glucémico estricto (hemoglobina glicosilada [HbA1c] <6%) aumentaba la mortalidad CV y total<sup>4</sup>. Analizando este estudio se puede interpretar que el descenso marcado de HbA1c no sería lo correcto en pacientes con alto riesgo CV, este valor podría ser útil en aquellos pacientes diabéticos jóvenes sin tantas comorbilidades asociadas. En la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) existen múltiples mecanismos que contribuyen al desarrollo de la hiperglucemia y se han propuesto varios de ellos como principales mecanismos, entre los que se encuentran: la resistencia a la insulina a nivel de tejido muscular, hepático y en adipocitos asociada a anomalías en la producción y secreción de insulina, conociéndose diversas anomalías metabólicas y hormonales implicadas (Figura 1)<sup>6</sup>. El tratamiento de la DMT2 es a menudo complicado por la coexistencia de obesidad, que además contribuye a empeorar la acción de la insulina y agrava la hipertensión arterial (HTA), la hiperlipemia y otros factores patogénicos que aumentan el riesgo CV. Aunque existen varias opciones terapéuticas en el manejo de la DMT2, cerca del 50% de los pacientes diabéticos no logran los objetivos de control glucémico deseados o no los pueden mantener a largo plazo<sup>7,8</sup>. Por

lo cual, es imperante la búsqueda de nuevos fármacos con mecanismos de acción complementarios que ofrezcan una eficacia adicional a los ya existentes, mejores perfiles de seguridad y beneficios sobre la obesidad y factores de riesgo CV<sup>7,8</sup>.

En este artículo revisaremos la relación entre la insuficiencia cardíaca (IC) y la DM, haciendo hincapié en los nuevos inhibidores de SGLT2 (*Sodium-Glucose cotransporter Type 2*), un grupo terapéutico que inhibe la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal, y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)<sup>9,10</sup>.

## Insuficiencia cardíaca y diabetes

La atención de los riesgos y complicaciones de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes portadores de DM, especialmente de DMT2, se han concentrado tradicionalmente, en los síndromes vásculo-oclusivos y ateroscleróticos, como por ejemplo, el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular (ACV) y la isquemia de los miembros inferiores. Sin embargo, una de las alteraciones CV más antiguas y frecuentes en los pacientes con DMT2 es la IC<sup>11</sup>.



**Figura 1.** Octeto ominoso de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

El “octeto ominoso” hace referencia a la existencia de distintas vías y órganos relacionados con la fisiopatología de la DMT2, teniendo en cuenta no solo a los mecanismos más clásicos, como el aumento de producción hepática de glucosa por parte del hígado, la disminución de la captación de glucosa por el tejido muscular y el tejido adiposo, el aumento de la lipólisis y la alteración de la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, sino que se añaden otros órganos y mecanismos que parecen tener también un papel relevante en esta alteración como son el riñón por aumento de la reabsorción de glucosa, el intestino delgado por la disminución del efecto incretina, las células alfa por el aumento de la producción de glucagón y la disfunción de los neurotransmisores cerebrales.

El pronóstico de los pacientes con DM e IC es sombrío, con un notable deterioro clínico, que se acompaña de frecuentes hospitalizaciones y, finalmente, el óbito. Este último está relacionado con una disfunción ventricular subyacente con deterioro de la clase funcional, de la fracción de eyección y la aparición de arritmias, en lugar de un nuevo evento isquémico. Este riesgo de muerte súbita ha disminuido a medida que han surgido nuevos tratamientos para la IC, tanto farmacológicos como dispositivos implantables, incluyendo la colocación de un marcapasos y/o de un cardiodesfibrilador implantable<sup>12</sup>.

La DM aumenta el riesgo de IC, independientemente de la enfermedad coronaria (EC) y de la HTA, pudiendo causar una miocardiopatía. El término “cardiomiopatía diabética” se introdujo inicialmente en base a los hallazgos *postmortem* en cuatro adultos diabéticos que tenían IC en ausencia de EC, es decir, macroangiopatía diabética comprobable<sup>13</sup>.

La cardiomiopatía diabética se ha definido como una disfunción ventricular que ocurre en pacientes diabéticos independientemente de una causa reconocida (EC, HTA)<sup>14,15</sup>. Sin embargo, la frecuencia con la que esto ocurre no está bien definida y existe evidencia de que la cardiomiopatía diabética es poco común en pacientes con DM tipo 1<sup>16</sup>. Gracias al estudio de Framingham se estableció sólidamente el vínculo epidemiológico entre DM e IC<sup>17</sup>, demostrando que el riesgo de IC en los pacientes con DMT2 aumentaba 2,4 veces en los hombres y cinco veces en las mujeres, y como factor predictivo de IC independiente asociada a HTA o EC. Además, cuando se excluyó a los pacientes con EC o enfermedad reumática cardíaca previa, el riesgo relativo de IC en diabéticos se mantuvo elevado: en 3,8 en hombres y en 5,5 en mujeres. Motivando más estudios que confirmaron estos hallazgos<sup>18-22</sup>, como en el estudio de Nichols y colaboradores con 9591 pacientes con DMT2, donde los pacientes con IC no sólo eran más frecuente al inicio del estudio (11,8% vs 4,5%)<sup>18</sup>, sino que luego de un seguimiento de 30 meses, los pacientes sin IC, al inicio del estudio, desarrollaron IC con más frecuencia en los diabéticos (7,7% vs 3,4%)<sup>18</sup>.

Asimismo, en los pacientes diabéticos adultos mayores, la frecuencia de IC es aún mayor, demostrado en el estudio de Bertoni y col. con una muestra del *Medicare* de más de 150.000 pacientes con diabetes que tenían  $\geq 65$  años de edad<sup>19</sup>.

### Fisiopatología (riñón y homeostasis de glucosa)

Fisiológicamente, el riñón interviene en la regulación de la homeostasis de la glucosa por tres mecanismos diferentes: liberación de glucosa a la circulación (gluconeogénesis), captación de glucosa de la circulación para suplir sus necesidades energéticas y la más importante: la reabsorción de glucosa procedente del filtrado glomerular<sup>8,23,24</sup>. Todos estos mecanismos están alterados en pacientes con DMT2. Normalmente, el riñón filtra aproximadamente 180 litros de plasma y 180 g de glucosa al día (ya que la concentración media de glucosa es de 100 mg/dL). En individuos sanos

toda la glucosa filtrada es reabsorbida y la orina se encuentra libre de glucosa.

Esta reabsorción de la glucosa se da en su integridad a nivel del túbulo contorneado proximal, específicamente, en el primer tercio de esta porción tubular, donde se encuentra en la membrana apical el cotransportador de Na<sup>+</sup>/glucosa llamado SGLT2, que posee menor afinidad en comparación con el que se encuentra en el tercio final del túbulo proximal, el cotransportador de 2Na<sup>+</sup>/glucosa SGLT1. Entre ambos llevan la glucosa al interior de la célula en contra de la gradiente de concentración creciente que van formando (Figura 2).

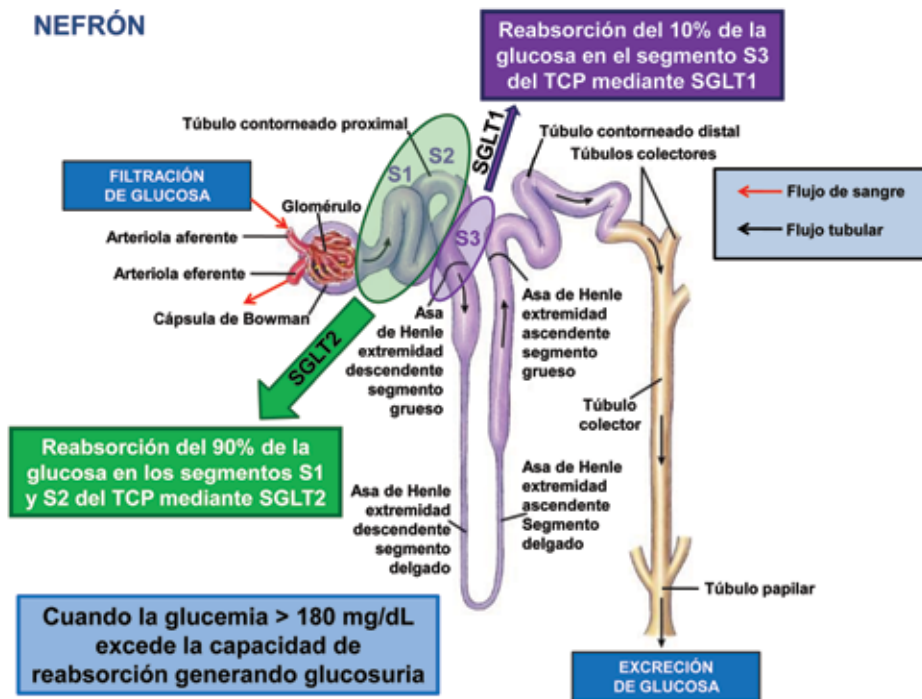
En condiciones normales, el 90% de la glucosa que filtra el glomérulo es reabsorbida en el segmento S1 y S2 del túbulo contorneado proximal por SGLT2, que es un cotransportador de alta capacidad y baja afinidad ubicado en las células epiteliales de la superficie luminal. El 10% restante se reabsorbe en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal mediado por el co-transportador glucosa-galactosa (SGLT1) de alta afinidad y baja capacidad. SGLT1 se expresa también en el intestino delgado y otros tejidos. La glucosa reabsorbida en el túbulo contorneado proximal se libera a la circulación por la acción de los facilitadores del transporte de glucosa (GLUT: *glucose transporter*) localizados en la membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal<sup>8,23,24</sup> (Figura 3).

A nivel basolateral encontramos en la primera porción al transportador GLUT2, mientras que el GLUT1 está en el último tramo del túbulo proximal. Ambos permiten la difusión facilitada de glucosa hacia el intersticio y la sangre. Finalmente, prácticamente el 100% de la glucosa se reabsorbe, pero es posible encontrar trazas de glucosa en la orina. En el caso de la DM, la falta de insulina reduce la capacidad de las células en el organismo para captar glucosa, de manera que su mayor cantidad circulante en sangre pasa también al filtrado y sobrepasa la capacidad de reabsorción del túbulo proximal (> 180 mg/dL de glucemia), para finalmente liberarse en la orina (glucosuria). La glucosa tiene poder osmótico, lo que significa que favorece también la pérdida de agua por la orina; de ahí que los pacientes diabéticos presentan, poliuria, polifagia y polidipsia. En estos pacientes, se produce un aumento de la reabsorción de glucosa debido a un aumento del transporte máximo de glucosa relacionado con un aumento en la expresión génica de los transportadores de glucosa, lo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia<sup>8,23,24</sup>.

### Factores asociados

Los factores asociados en pacientes adultos entre IC y DMT2 son<sup>18-20,25,26</sup>:

- Edad.
- Antigüedad de la diabetes.
- Utilización de insulina.
- Enfermedad coronaria.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Enfermedad arterial periférica.
- Creatinina sérica elevada.



**Figura 2.** Filtración de glucosa sanguínea por el glomérulo y reabsorción de glucosa por el túbulo contorneado proximal en condiciones normales. Fisiológicamente, SGLT2 (cotransportador sodio-glucosa tipo 2: *Sodium-Glucose cotransporter Type 2*) reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada por el riñón en el segmento S1 y S2 del túbulo contorneado proximal, mientras que SGLT1 (cotransportador sodio-glucosa tipo 1) reabsorbe en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal el restante 10%. En individuos sanos, los glomérulos renales filtran aproximadamente 180 g de glucosa por día. Prácticamente toda la glucosa filtrada se reabsorbe en los túbulos proximales a través de los cotransportadores de glucosa de sodio SGLT2 y SGLT1.

- Escaso control glucémico.
- Microalbuminuria.

La incidencia de IC después de la revascularización con angioplastia o cirugía de bypass aortocoronario, también es mayor en pacientes diabéticos<sup>27</sup>.

Además del mayor riesgo de presentar IC en pacientes diabéticos, también existe una alta tasa de desarrollar DMT2 entre los pacientes con IC. En el registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) de 48.612 pacientes hospitalizados por IC, el 42% padecían también DMT2<sup>28-31</sup>.

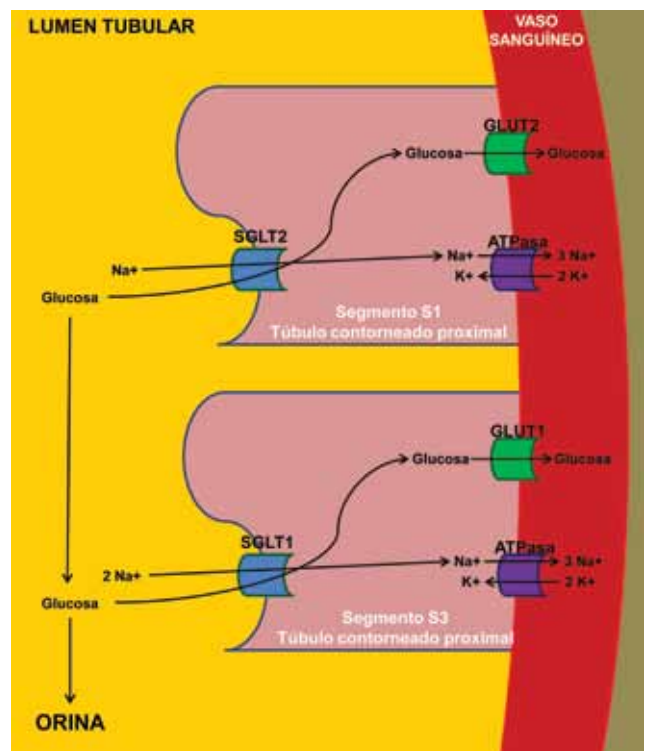
La disfunción del ventrículo izquierdo (VI) debido a la miocardiopatía diabética se manifiesta por disfunción sistólica y/o diastólica<sup>32-38</sup>.

La disfunción diastólica es común en pacientes diabéticos<sup>39,40</sup>, pudiendo deberse en parte al aumento de la masa del VI<sup>40,41</sup>.

Se observa una mayor disfunción diastólica en aquellos con peor control glucémico y en aquellos que también son hipertensos<sup>42-44</sup>.

### Pronóstico

Los pacientes con IC y DMT2 presentan tasas de mortalidad más altas, demostrado un subestudio del registro SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) que incluyó a 6.791 pacientes, de los cuales 1.310 padecían diabetes<sup>45-47</sup>. Los pacientes diabéticos tenían una probabilidad significativamente mayor de ser admitidos por



**Figura 3.** Reabsorción de glucosa desde el lumen tubular, luego del filtrado glomerular, a través de la célula del túbulo contorneado proximal (por SGLT: cotransportador sodio-glucosa tipo 1 y 2) y de ella al torrente sanguíneo (intersticio, capilar, vaso sanguíneo) por GLUT. SGLT1: cotransportador sodio-glucosa tipo 1. SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. GLUT1: transportador de glucosa tipo 1. GLUT2: transportador de glucosa tipo 2.

IC (cociente de riesgo 1,6) y tenían tasas más altas al año de mortalidad por todas las causas (32% vs 22%), mortalidad cardiovascular (28% vs 19%) y mortalidad relacionado con la falla de la bomba (11% vs 6%).

## Tratamiento de la DMT2

El objetivo general del tratamiento de los pacientes con diabetes es alcanzar niveles de glucosa en sangre tan bajos como sea posible sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

El tratamiento inicial de la DMT2, por lo general, se basa en un control dietético, disminución de peso y la práctica de ejercicio físico, aunque a la larga todo ello no basta, debiendo considerarse la administración del tratamiento farmacológico en el paciente con DMT2 cuando con la dieta y el ejercicio físico no se consiga un adecuado control de la glucemia, tras un período razonable (4-12 semanas) después del diagnóstico<sup>48-52</sup> (Tabla 1).

El planteamiento para controlar a un paciente con DMT2 consiste en una estrategia escalonada, empezando por tratamiento farmacológico oral, utilizando normalmente metformina o sulfonilureas para los pacientes no obesos.

Si no basta con monoterapia oral, debe pasarse a combinaciones orales, y si estos agentes no se toleran, entonces se iniciará el tratamiento parenteral con insulina.

### Sulfonilureas

Estos antidiabéticos orales actúan estimulando la secreción de insulina por las células beta del páncreas, proporcionando así insulina adicional para facilitar la captación de glucosa por las células diana.

Las sulfonilureas sólo tratan el déficit de insulina, pero no pueden mantener indefinidamente la estimulación, ya que el deterioro de la célula beta forma parte de la progresión natural de la enfermedad. El 50-60% de los pacientes tiene una respuesta positiva inicial a las sulfonilureas; pero, a pesar de ello, el fracaso secundario en el control de la enfermedad se produce con una frecuencia del 7%. Se acepta que la causa del fracaso de las sulfonilureas es la disminución de la función de la célula beta, observándose que incluso pueden acelerar su deterioro, por lo que este fármaco no es adecuado en pacientes con una función celular beta muy disminuida, ni adecuadas en pacientes obesos.

Se ha comprobado que el 20-30% de los pacientes tratados con sulfonilureas padecen algún episodio de hipoglucemia.

### Metformina

Este fármaco pertenece a la clase de las biguanidinas, actuando en la reducción de la producción hepática de glucosa, aunque también puede actuar a nivel periférico para mejorar la sensibilidad a la insulina, pero de

Tabla 1. Medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2<sup>51,52</sup>

#### 1.- Aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa

- Sulfonilureas: primera generación (clorpropamida, tolbutamida).
- Segunda generación: glibenclamida, glicazida, glipizida, glimepirida.
- Meglitinidas: repaglinida, nateglinida.

#### 2.- Disminuyen la insulino-resistencia

- Biguanidas: metformina.
- Tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona.

#### 3.- Disminuyen las excursiones de glucosa actuando en el tracto digestivo

- Inhibidores de las alfa glucosidasas: acarbosa, miglitol.
- Secuestrador de ácidos biliares: colessevelam.

#### 4.- Aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón

- Inhibidores de DPP4 (enzima dipeptidilpeptidasa IV): sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptin.
- Agonistas del receptor de GLP1 (glucagon-like peptide 1): exenatida, liraglutida.
- Análogos de amilina: pramlintida.

#### 5.- Inulinas y análogos de insulina

- Insulina basal: insulina NPH.
- Insulina prandial: insulina cristalina.
- Análogos basales: glargina, detemir.
- Análogos prandiales: lyspro, aspart, glulisina.

una mínima manera. Administrándose generalmente a pacientes obesos, ya que se asocia a un menor aumento de peso respecto a otros agentes.

La metformina ocasiona efectos indeseables gastrointestinales en un 20-30% de los pacientes, y está contraindicada en caso de disfunción renal, IC, infarto de miocardio (IM) o insuficiencia respiratoria o hepática.

### Acarbosa

Es un inhibidor de la alfa glucosidasa y actúa retardando la hidrólisis de los hidratos de carbono complejos en el intestino, retrasando así su absorción. No posee un efecto directo sobre la secreción de insulina ni sobre la resistencia a ésta. La acarbosa posee una eficacia limitada con respecto a otros antidiabéticos orales.

### Efectos adversos relacionados a la IC

Las tiazolidinedionas (TZD), también llamadas glitazonas, y la metformina son dos clases de fármacos hipoglucemiantes orales que presentan efectos adversos, haciéndolas relativamente o absolutamente contraindicadas en pacientes con IC:

- Las tiazolidinedionas pueden causar retención de líquidos, y por ello, no se recomiendan en pacientes con IC sintomática y están contraindicadas en pacientes con clase funcional (CF) III-IV según *New York Heart Association* (NYHA).

Existe una importante evidencia indicando que las TZD causan retención de líquidos, pudiendo descompensar una IC.

Las TZD pueden considerarse como fármacos para el manejo de la DMT2 en pacientes seleccionados con IC de CF I-II de NYHA con un monitoreo cuidadoso de la retención de líquidos, pues existen pruebas sólidas de que las TZD contribuyen a la retención de líquidos y aumentan el riesgo de IC<sup>53-59</sup>. En metanálisis de ensayos aleatorios de tiazolidinedionas para el tratamiento de la prevención de la DMT2, el riesgo relativo estimado de IC en pacientes asignados al azar a TZD en comparación con placebo varió de 1,7 a 2,1 (IC del 95%: 1,2-2,4 y 1,1-4,1; respectivamente)<sup>57-58</sup>. La incidencia de IC no se limitó a los ancianos y se produjo en dosis altas y bajas después de una duración media del tratamiento de 24 semanas.

Hallazgos similares fueron observados en un ensayo aleatorio posterior (RECORD) que evaluó la adición de rosiglitazona a metformina o al tratamiento con sulfonilurea en comparación con el tratamiento combinado con metformina y sulfonilurea, mostrando un riesgo 2,1 veces mayor de descompensación de IC (IC 95% 1,35-3,27), resultando en hospitalización o muerte con la adición de rosiglitazona<sup>59</sup>, sin haber diferencia en el punto final primario de hospitalización CV o muerte CV. Un mecanismo por el cual las TZD aumentan el riesgo de IC es la retención renal de sodio. El edema periférico ocurre en un 4-6% de los pacientes tratados con TZD (en comparación con 1-2% con placebo) y en un porcentaje mayor de pacientes con antecedentes de IC<sup>60</sup>. Tanto en estudios aleatorizados como en estudios observacionales, el uso de TZD se ha asociado con un empeoramiento de la IC y del edema pulmonar<sup>61-64</sup>. El aumento de peso y la retención de líquidos son más comunes con la terapia concomitante con insulina. La retención de líquidos inducida por las TZD parece ser relativamente resistente a los diuréticos de asa, pero responde rápidamente al retiro de la terapia<sup>62-65</sup>.

- La metformina, estaría contraindicada en la IC que requiere terapia farmacológica debido al riesgo de acidosis láctica, pero este riesgo es extremadamente bajo, siendo ello discutible.

Los pacientes con IC que toman metformina tienen un mayor riesgo de acidosis láctica potencialmente letal, especialmente en presencia de inestabilidad hemodinámica o de otras afecciones médicas concurrentes, como insuficiencia renal, enfermedad hepática o infección grave con disminución de la perfusión tisular. Por ello se debe remarcar la advertencia sobre el aumento del riesgo de acidosis láctica asociada con metformina en pacientes con IC que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con IC aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia<sup>66</sup>. Sin embargo, la metformina es un agente eficaz y útil en el manejo de la DMT2, y varios estudios han sugerido la seguridad general y el posible beneficio de supervivencia de metformina en este contexto<sup>67</sup>. El riesgo de acidosis

láctica es probablemente pequeño en pacientes con IC estable y bien compensada que tienen una concentración sérica de creatinina por debajo de 1,5 mg/dL (133 micromol/L). En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología Sección IC, se sugiere a metformina como agente de primera línea en pacientes con sobrepeso con DMT2 sin disfunción renal significativa (tasa de filtración glomerular >30 ml/min)<sup>68</sup>. El uso de metformina no se discute en el 2005 ACC/AHA Directrices de IC (actualización 2009).

## Tratamiento de la DMT2 en IC

Si bien, la DMT2 aumenta tanto la morbilidad como la mortalidad cardiovascular, en un estudio de Di Angelantonio y col.<sup>69</sup>, se ha estimado que, por cada punto de aumento de la HbA1c, el riesgo relativo de ECV aumenta un 18%. Sin embargo, otros estudios dirigidos a demostrar que el control glucémico produce una reducción de ECV son controvertidos, planteando la jerarquización de la elección del tratamiento antidiabético en función a su mecanismo de acción en su efecto benéfico CV, independientemente de su efectividad en reducir la glucemia. En esta última década, se han reportado resultados de varios estudios en este sentido, demostrando que la mayoría de los fármacos antidiabéticos presentan un efecto neutro en cuanto a protección CV. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, estos resultados se obtuvieron de subanálisis de ensayos clínicos cuyo objetivo principal no era la seguridad CV.

En 2008, y luego de la retirada del mercado en varios países de la rosiglitazona por su potencial efecto adverso de provocar eventos CV, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU instó a efectuar estudios clínicos específicamente dirigidos a evaluar la seguridad CV de todos los nuevos fármacos antidiabéticos que salieran al mercado<sup>70</sup>. A partir de entonces se han publicado varios estudios clínicos multicéntricos, prospectivos, randomizados y controlados con el fin de evaluar la seguridad CV de las nuevas drogas para el tratamiento de la DMT2, incluyendo a más de 60.000 personas y evaluando a los siguientes fármacos:

- Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (DPP-4): saxagliptina (estudio SAVOR-TIMI 53)<sup>71</sup>, alogliptina (estudio EXAMINE)<sup>72</sup> y sitagliptina (estudio TECOS)<sup>73</sup>.
- Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1-RA): lixisenatida (estudio ELIXA)<sup>74</sup> y liraglutida (estudio LEADER)<sup>75</sup>.
- Inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa (SGLT2): empagliflozina (estudio EMPA-REG OUTCOME)<sup>76</sup>, dapagliflozina (estudio CVD-REAL)<sup>101</sup>, canagliflozina (estudio CANVAS)<sup>102</sup>.

### Inhibidores de la DPP-4

Los inhibidores de la DPP-4 estudiados y lixisenatida en los estudios realizados han demostrado como ob-

jetivo principal la no inferioridad en lo que respecta a la morbi-mortalidad CV en comparación con placebo. Al igual que las glitazonas (específicamente la rosiglitazona, no así la pioglitazona), la saxagliptina y la alogliptina incrementan el riesgo de hospitalización por IC<sup>4,5</sup>.

Los inhibidores DPP4 son agentes que disminuyen la glucemia y no producen incrementos ponderales, no producen hipoglucemia y no presentan efectos sobre el perfil lipídico o sobre la PA. Esto podría explicar porque los estudios de inhibidores DPP4 a corto plazo parecerían disminuir el riesgo CV debido a sus *efectos pleiotrópicos*<sup>71-73</sup>.

En el caso de los resultados hallados en alguno de los estudios de los inhibidores DPP4: la saxagliptina en el estudio SAVOR<sup>71</sup> (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus*) y la alogliptina en el EXAMINE<sup>72</sup> (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard Care*). Estos dos estudios fueron llevados a cabo en pacientes de alto riesgo, demostraron escasa modificación en la HbA1c entre los tratamientos, también se observó no inferioridad en los eventos CV (SAVOR-TIMI 53, HR 1 [95% CI 0,89; 1,12]). Una de las preocupaciones fue lo observado en el estudio SAVOR-TIMI con la saxagliptina, ante el pequeño pero significativo aumento en el riesgo de internación por IC. En el EXAMINE también se observó un aumento pequeño en el riesgo de presentar IC.

En cuanto a la glitazonas, la pioglitazona ha demostrado un claro beneficio en reducción del riesgo CV. El estudio IRIS<sup>79</sup> (*Insulin Resistance Intervention After Stroke*) demostró una significativa reducción de ACV y de IAM, cuando la pioglitazona era administrada en lugar de placebo a los pacientes no diabéticos, pero con resistencia a la insulina, que se presentaban tanto con ACV isquémico transitorio y con resistencia a la insulina, confirmando de esta manera los resultados del estudio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) en pacientes con DMT2<sup>61</sup>. Los pacientes fueron correctamente tratados basados en las guías actuales: antiagregantes plaquetarios en un 95%, estatinas en un 82%, la PA fue mantenida en 133/79 mm Hg y el valor de LDL fue de 89 mg/dL. La incidencia de IC o de cáncer no fue mayor en el grupo que recibió pioglitazona comparada al grupo placebo (5,1% vs 3,2%; p=0,01). También se observó un dato interesante, en cuanto a la progresión de DMT2 en los pacientes con insulino resistencia, la cual fue -52% en el grupo de pioglitazona, donde luego de 4,8 años de tratamiento la pioglitazona previno el ACV y el IAM con una reducción del riesgo relativo de un 24% y una reducción del valor absoluto de 2,9% (p<0,007).

Los hallazgos del estudio IRIS son muy interesantes, porque teniendo en cuenta que dos tercera parte de los pacientes coronarios no diabéticos tienen insulino resistencia y que casi todos los pacientes con DMT2 tienen insulino resistencia, demostró que el tratamiento

frente a la insulino resistencia puede prevenir un evento CV (cardio y/o cerebrovasculares).

Los distintos estudios que evaluaron eventos CV (CVOTs) incluyeron a más de 250.000 pacientes con DMT2, incluyendo en este número tanto a los pacientes que recibieron placebo como aquellos pacientes que recibieron nuevas drogas hipoglucemiantes.

Entre estos hallazgos se encontraron los resultados de los siguientes estudios: PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*)<sup>61</sup>, ORIGIN<sup>80</sup> (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*), SAVOR<sup>71</sup>, EXAMINE<sup>72</sup>, TECOS<sup>73</sup> (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) y ELIXA<sup>74</sup> (*Evaluation of lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*).

### Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1

En cuanto a los agonistas del receptor del GLP-1, el estudio LEADER<sup>81</sup> (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) comparó añadir liraglutide contra placebo, al tratamiento convencional, siendo el evento primario: muerte CV, IM no fatal y ACV no fatal. El estudio no solo demostró no inferioridad, sino que también demostró superioridad, con una reducción estadísticamente significativa de riesgo CV, dando de esta manera una esperanza para mejores tratamientos en pacientes con DMT2 y enfermedad CV establecida.

El resultado primario ocurrió en una menor cantidad de pacientes en el grupo de liraglutide (13%) que en el grupo placebo (14,9%) (IC 95%; P<0,001) para no inferioridad. En el grupo de liraglutide murieron menos pacientes por causas CV (4,7%) en comparación al placebo (6%), con significancia estadística: p=0,007. La tasa de muerte por cualquier causa también fue menor en el grupo de liraglutide (8,2% vs 9,6%; p=0,02). La frecuencia de IM no fatal y de ACV no fatal fueron menores en el grupo de liraglutide que en el grupo placebo, aunque las diferencias no fueron significativas. Hubo diferencias medias significativas entre el grupo de liraglutide y el grupo placebo en cuanto al cambio desde el inicio hasta los 36 meses en las siguientes variables: la pérdida de peso fue de 2,3 kg mayor en el grupo de liraglutide, la presión arterial sistólica fue de 1,2 mm Hg menor también en el grupo de liraglutide, la frecuencia cardíaca fue 3 latidos mayor por minuto en el grupo de liraglutide.

La incidencia de un resultado microvascular compuesto de eventos renales o retinianos fue menor en el grupo de liraglutide que en el grupo placebo (0,73 a 0,97; p=0,02), una diferencia producida por una menor tasa de eventos renales en el grupo de liraglutide (1,5 vs 1,9 eventos por 100 pacientes/año de observación: 0,67 a 0,92; p=0,003). La incidencia de eventos retinianos no fue significativamente mayor en el grupo liraglutide que en el grupo placebo (0,6 vs 0,5 eventos por 100



pacientes/año;  $p=0,33$ ).

En cuanto a efectos adverso, se observó pancreatitis aguda en 18 pacientes del grupo liraglutida versus 23 del placebo. La litiasis biliar aguda fue más frecuente con la administración de liraglutide (145 vs 90 en el placebo).

Las náuseas, los vómitos y las diarreas se observaron con más frecuencia en el grupo de liraglutide.

En conclusión se necesita tratar 66 pacientes durante 3 años para prevenir un evento del resultado primario y del 98% en el análisis de muerte por cualquier causa. También se observó una reducción de la incidencia de IC, aunque a diferencia de los estudios con iSGLT2, la reducción no fue estadísticamente significativa.

También, a diferencia de los estudios con iSGLT2, el tiempo hasta observar los beneficios CV fue más lento, las curvas se separaron más tardíamente en el LEADER<sup>81</sup>.

Los estudios randomizados controlados y los meta-análisis, que incluyeron a pacientes con diagnóstico reciente o establecida de DMT2, han demostrado que el control glucémico reduce el riesgo de las complicaciones microvasculares, pero solo modestamente mejoran las complicaciones macrovasculares.

Cabe señalar que el estudio de evaluación de la lixisenatida (agonista del receptor del GLP-1 que tiene una vida media más corta y estructuralmente diferente a liraglutide) no demostró ningún beneficio CV en el paciente con DMT2 y síndrome coronario agudo.

### **Inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)**

Los inhibidores de SGLT2 incluyen: empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina. Estos fármacos reducen la glucemia al aumentar la excreción renal de glucosa (Figura 4). Los efectos adicionales de estos agentes incluyen un efecto diurético que produce una pérdida de peso moderada y una reducción de la PA. En los estudios randomizados, el tratamiento con empagliflozina o canagliflozina dio como resultado una hospitalización reducida para la IC en comparación con el placebo.

Tanto el estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>76</sup> con empagliflozina, así como, el estudio LEADER<sup>81</sup> con liraglutida han mostrado resultados beneficiosos en reducir la morbi-mortalidad CV respecto al placebo.

Estos resultados son un punto de inflexión sobresaliente, pudiendo condicionar el manejo del paciente diabético con ECV, especialmente la IC, dada la evolución pronóstica de estos pacientes.

El estudio EMPA-REG OUTCOME es el primer estudio clínico en el cual se demostró que un fármaco antidiabético era capaz de reducir los eventos CV, incluyendo a un total de 7.020 pacientes con DMT2 y ECV establecida, durante un seguimiento promedio de 3,1 años. El objetivo primario (*end-point* principal) era la combinación eventos CV adversos mayores (MACE:

*major adverse cardiovascular events*) como la mortalidad CV, el IM no fatal y el ACV no fatal.

La empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de MACE (*hazard ratio* [HR]= 0,86; IC del 95%, 0,74-0,99;  $p=0,04$ ).

Sin embargo, debemos destacar:

1- La significancia estadística obtenida en el MACE fue a expensas de la mortalidad CV, reduciéndose en un 38% (HR=0,62;  $p=0,001$ ) en el grupo tratado con empagliflozina; mientras que no se encontraron diferencias significativas en las incidencias de IM (mínima reducción) y ACV no fatal (mínimo aumento).

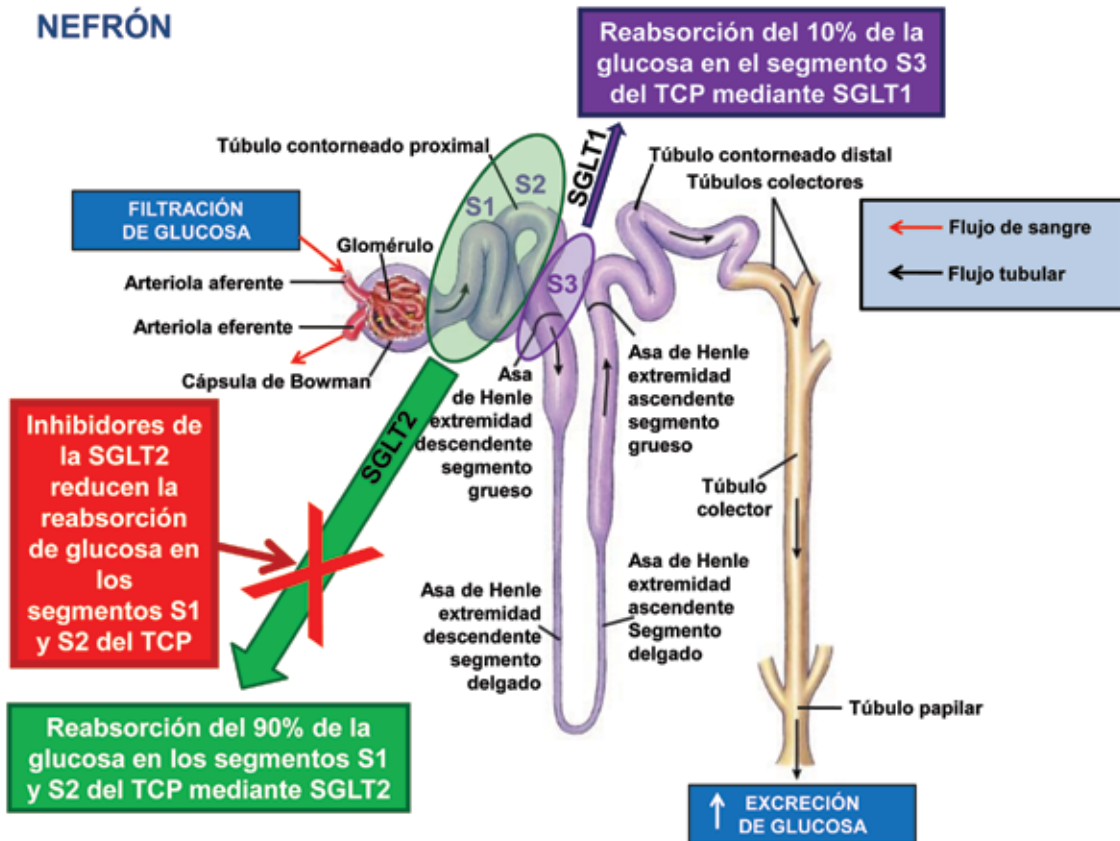
2- Empagliflozina redujo en un 35% la tasa de hospitalizaciones por IC y tuvo un efecto beneficioso en la mortalidad por IC.

3- No hubo diferencias entre las 2 dosis empleadas (10 y 25 mg), no evidenciándose un efecto dosis-respuesta respecto a seguridad CV.

4- Existió una separación precoz de los 2 brazos de la curva de tratamiento (empagliflozina vs placebo), siendo estas diferencias significativas respecto al objetivo primario de MACE, ya a los 3 meses de empezar el tratamiento, apuntando este beneficio a un efecto metabólico y/o hemodinámico, pero no aterosclerótico<sup>77,78</sup>.

El estudio EMPA-REG<sup>9,76,82-85</sup> ha demostrado beneficio en cuanto a mortalidad total y CV. Los pacientes fueron un grupo de alto riesgo CV, con un largo período de su DMT2, entre 8 y 10 años, con una HbA1c promedio del 8%, además la mayoría de los pacientes se encontraban con un óptimo tratamiento para su enfermedad CV: tratamiento antiagregante plaquetario, incluyendo aspirina entre el 75-97%, estatinas entre 78 y 90%, beta bloqueantes entre 62 y 85% y con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) / antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) entre el 79 y 85%.

En este contexto, el estudio *EMPA-REG OUTCOME* demostró un beneficio marcado con empagliflozina sobre la mortalidad total y CV, y principalmente, una disminución en la hospitalización por IC, lo que generó un paradigma en el cambio del tratamiento en los pacientes con DMT2. De los 7020 pacientes con DMT2 que se evaluaron en el estudio, el 76% tenía enfermedad CV establecida, antecedentes de IM en un 46%, antecedente de ACV en un 23%, enfermedad arterial periférica en un 21%, antecedente de IC el 10%. Incluso en el grupo de pacientes que se encontraban con tratamiento cardioprotector y antidiabético (74% se encontraba con metformina, 48% con insulina y 42% con sulfonilureas), la adición de empagliflozina redujo significativamente el evento combinado primario (mortalidad CV, IM no fatal y ACV no fatal) en un 14%, la mortalidad CV en un 38% y todas las causas de mortalidad en un 32%. Lo llamativo es que no se observó una reducción del IM no fatal ni del ACV no fatal, los otros dos componentes del triple *end point* primario, justificando de esta manera que el tratamiento con empagliflozina no tuvo acción en los efectos clásicos atero-trombóticos (IM), apenas



**Figura 4.** Inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): una nueva estrategia para el tratamiento de la diabetes. Las mutaciones genéticas en la isoforma SGLT2 específica del riñón que resultan en glucosuria renal benigna, así como los estudios preclínicos y clínicos con inhibidores de SGLT2 en la DMT2, respaldan el potencial de este enfoque. Estas investigaciones indican que la elevación de la excreción renal de glucosa mediante la supresión de SGLT2 puede reducir los niveles de glucosa en plasma, así como disminuir el peso.

un pequeño incremento en el índice de ACV aunque no fue significativamente estadístico.

Estos resultados nos hacen recordar a los beneficios CV observados en los estudios de estatinas<sup>86-88</sup>, con la principal diferencia que las estatinas reducen el índice de eventos atero-trombóticos.

Hay que remarcar que la mayoría de los pacientes en el estudio EMPA-REG, como se mencionó con anterioridad, se encontraban bajo tratamiento con estatinas. Dentro de los puntos secundarios del EMPA-REG OUTCOME se encontraban los siguientes: inicio de la fotocoagulación en la retina, hemorragia vítrea, ceguera relacionada a DMT2, incidencia o empeoramiento de la nefropatía.

El primer resultado microvascular de daño renal fue la incidencia o el empeoramiento de la nefropatía que se definió como la progresión de la microalbuminuria (albuminuria >300 mg), o la duplicación del valor de creatinina, acompañado por un filtrado renal <45 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup>, o el inicio de la terapia de reemplazo renal, o muerte de causa renal<sup>89</sup>. Otro resultado de daño renal fue definido como la aparición de nefropatía o de su progresión, incidencia de albuminuria (relación de albúmina/creatinina >30) en pacientes que tenían previamente una relación albúmina urinaria/creatinina <30.

En el estudio de EMPA-REG los pacientes tenían basalmente, en el 17,8%, un filtrado glomerular entre 45 y 59 ml minuto y en un 7,7% de 30 a 44 ml por minuto, el 28% tenían microalbuminuria y el 11% microalbuminuria<sup>90</sup>.

Los pacientes con DMT2 más enfermedad renal crónica concomitante se encuentran en alto riesgo de desarrollar eventos atero-trombóticos y de IC descompensada<sup>91</sup>.

La progresiva albuminuria y la disminución en el filtrado glomerular son predictores independientes de eventos adversos renales en los pacientes DMT2, así como de mortalidad CV y de mortalidad global<sup>92,93</sup>. En el estudio SAVOR-TIMI el daño renal moderado se definió como aquel filtrado glomerular entre 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, también se vio asociado con un aumento de la mortalidad CV, IC y del punto combinado de mortalidad CV, IAM y ACV.

En comparación con el placebo, el tratamiento con la empagliflozina se ha asociado a una reducción del 46% del riesgo en el compuesto del incremento en el valor de creatinina, del inicio del tratamiento del reemplazo renal (diálisis o trasplante renal) o muerte de causa renal (p=0,0002).

El uso de la empagliflozina se asoció a una disminución de la HbA1c en pacientes con DMT2, incluyendo a aquellos que se encuentran con enfermedad renal

crónica en estadio 2 ó 3.

Los iSGLT2 logran reducir la presión intraglomerular y mejorar la hiperfiltración en pacientes con DMT2, estos mecanismos podrían explicar los resultados en la mejoría de la función renal<sup>94,95</sup>. El efecto nefroprotector de los iSGLT2 podría contribuir a los beneficios que se observan de la empagliflozina en mortalidad CV y en IC, a través de minimizar la sobrecarga de volumen, la activación neurohormonal, y de los mecanismos inflamatorios, que se observan típicamente en el síndrome cardio-renal<sup>96</sup>.

Es poco probable, que el control glucémico por si solo justifique la dramática disminución de mortalidad CV y total observada en el EMPA-REG debido a lo siguiente: la separación de las curvas en cuanto a la mortalidad CV entre empagliflozina y placebo en tan solo los 2 a 4 meses del inicio del tratamiento, manteniéndose a lo largo de todo el estudio (3,1 años).

La diferencia entre el valor de la HbA1c fue muy pequeña: 0,5% a los 3 meses y 0,34% al finalizar el estudio. La hiperglucemia es un factor de riesgo débil de enfermedad CV y el efecto beneficio del control glucémico intenso sólo se observa luego de varios años.

El rápido descenso en la mortalidad CV entre los 2 y los 4 meses, y particularmente de IC, no puede ser explicado por la disminución de la albuminuria o del descenso del ácido úrico, sino por los distintos mecanismos de acción que presenta la empagliflozina.

El efecto inicial observado de los iSGLT2, en cuanto a su acción diurética/natriurética, puede ser un mecanismo clave en la reducción de eventos CV, como la IC. Los pacientes con DMT2, que presentan una disfunción cardíaca subclínica, y disfunción renal pueden ser especialmente sensibles a la retención hidrosalina. Por ende, la combinación en la reducción de la PA de 4 mm Hg y la reducción en la retención de sodio y de agua por empagliflozina pueden tener un efecto particularmente beneficioso en demorar o atrasar el desarrollo de IC.

El efecto osmótico de los iSGLT2 son diferentes a los clásicos diuréticos, estos últimos que son superiores al resto de las drogas antihipertensivas en cuanto a reducción de IC, no reducen la mortalidad CV ni la mortalidad total, ni la enfermedad coronaria o ACV<sup>97</sup>. Muchos estudios han demostrado que los diuréticos se asocian con efectos metabólicos negativos tales como hiponatremia e hipokalemia, y que esto conlleva a aumentar la incidencia de arritmia, además presentan mayor incidencia de dislipemia, hiperuricemia, alteración glucémica y aumento de la frecuencia cardíaca, todos éstos favoreciendo eventos CV negativos.

Jamerson demostró en el estudio ACCOMPLISH<sup>98</sup> (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*) que bajo tratamiento con hidroclorotiazida (HCTZ) hay una mayor incidencia de alteración glucémica, un aumento en la HbA1c glicosilada, de la insulino resistencia cuando se compara con los bloqueantes cálcicos en pacientes con DMT2; aquellos pacientes con DMT2

e HTA tenían mayores eventos CV cuando utilizaban HCTZ versus bloqueantes cálcicos, en aquellos que se encontraban bajo tratamiento con bloqueantes del sistema renina angiotensina<sup>99,100</sup>.

Estos efectos negativos de los diuréticos no se observaron con los iSGLT2, incluso con la reducción de la PA no se observa un efecto cronotrópico positivo.

Además de los efectos beneficiosos de los iSGLT2, en cuanto a reducción del sodio, del volumen y de la PA; también tiene un efecto beneficioso en cuanto a la rigidez arterial y la resistencia vascular. Especulándose que el incremento de los niveles de glucagón se encuentran asociados con el beneficio de los iSGLT2. Esta hipótesis se basa en algunos efectos hemodinámicos que se observan en pacientes alrededor de los 50 años con y sin enfermedad coronaria.

En cuanto a las críticas del estudio EMPA-REG, éste se basó en una población diabética en prevención secundaria, es decir pacientes con antecedentes de enfermedad cardio y cerebrovascular. En este grupo de pacientes se observó un claro beneficio en cuanto a disminución de mortalidad CV, principalmente a expensas de una disminución por internación por IC. No demostró una reducción significativa de IM no fatal, ni de ACV no fatal.

En cuanto a las infecciones, se observó con los iSGLT2 un aumento en las infecciones genitales de manera significativa.

El estudio CVD-REAL<sup>101,102</sup> (*Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors*) es el primer gran estudio multinacional, retrospectivo, fármaco-epidemiológico, observacional sobre la efectividad comparativa de los resultados CV en nuevos usuarios de iSGLT-2. Los resultados del estudio demostraron menores riesgos CV con iSGLT2 en pacientes con DMT2.

En el estudio CVD-REAL<sup>101</sup>, tanto 1 como 2, se evaluaron pacientes diabéticos en la vida real, evidenciando que los iSGLT2 se asociaron con reducción de eventos CV, en una población mucho más amplia de pacientes con DMT2.

EL CVD-REAL<sup>101</sup> es un estudio con más de 400.000 pacientes. La iniciación con un iSGLT2, en comparación con otros antidiabéticos, se asoció con menor riesgo de muerte, de hospitalización por IC, de IM y de ACV; siendo esta tendencia, en general, consistente entre los distintos países. Los hallazgos sugieren que los efectos CV de los iSGLT2 pueden extenderse a distintos antecedentes étnicos y raciales, distintas regiones geográficas, así como también a través del *continuum* del espectro del riesgo CV.

Los datos han demostrado que, en esta amplia población de pacientes con DMT2, el tratamiento con iSGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina o empagliflozina) redujo las tasas de hospitalización por IC en un 39% (p<0,001) y de muerte por cualquier causa en un 51% (p<0,001) en comparación con otros medicamentos para la DMT2. En el criterio de valoración combinado de hospitalización

por IC y muerte por cualquier causa, la reducción fue de un 46% ( $p < 0,001$ ).

Los datos basados en la evidencia de la práctica clínica real de este estudio proporcionan una notable evidencia de que la nueva clase de fármacos iSGLT2 puede reducir la tasa de hospitalizaciones por IC y de muerte aproximadamente a la mitad.

El CVD-REAL<sup>101</sup> es el primer estudio que observa estos efectos del tratamiento con iSGLT2 en un grupo de pacientes con DMT2 mucho más amplio y con menor riesgo que aquellos evaluados previamente en ensayos clínicos. Estos datos de la vida real complementan a los generados en los ensayos clínicos.

El programa de estudio CANVAS<sup>102</sup> (*Canagliflozina Cardiovascular Assessment Study*), al igual que el estudio EMPA-REG tuvo similares resultados en cuanto a reducción de mortalidad CV.

El programa CANVAS<sup>102</sup> evaluó a 10.142 pacientes con DMT2, incluyendo pacientes con y sin enfermedad CV de base, aunque la mayoría tenían enfermedad CV establecida.

Se observó una reducción del triple MACE, similar al EMPA-REG, del 14%, al igual que los resultados en reducción de mortalidad total y de internación por IC. También se observó similares resultados en cuanto a daño renal: disminución de albuminuria, prevención en la progresión de albuminuria, reducción de eventos renales. Datos del estudio CANVAS demostraron efectos renoprotectores en el tratamiento con canagliflozina en los pacientes con DMT2 con alto riesgo CV.

El efecto adverso más relevante del estudio, como se mencionó anteriormente, fue el riesgo incrementado de amputaciones con un HR de 1,97, con un 71% de amputaciones menores y de un 29% de mayores.

En este estudio, la canagliflozina demostró un incremento en el riesgo de amputaciones, independientemente de los factores de riesgo.

En conclusión, en este estudio, 23 pacientes menos tuvieron el triple MACE cada 1000 pacientes tratados con canagliflozina, 16 pacientes menos sufrieron hospitalización por IC y 17 pacientes menos tuvieron un evento renal.

En base a este estudio, la sociedad europea regulatoria de farmacovigilancia declaró que hasta el momento sólo se observó un incremento en el riesgo de amputación para canagliflozina, demostrada en el programa CANVAS<sup>102</sup>.

Se espera los resultados, del estudio más grande a nivel CV que se encuentra en curso, el estudio DECLARE<sup>103,104</sup>. Debido a que no observaron cambios significativos con respecto a las amputaciones en el estudio CVD-REAL con la dapagliflozina, se interpreta que el incremento de amputaciones en el CANVAS puede ser debido a una población de estudio que tenía mayor enfermedad vascular periférica y no un efecto propio de la droga. El estudio DECLARE-TIMI58<sup>103,104</sup> (*Dapagliflozina Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) será el estudio más grande con iSGLT2, de

presentarse un efecto protector se interpretaría como un *efecto de clase* y esto tendría un gran impacto en las guías de diabetes.

El estudio DECLARE es un sólido ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo que analiza los datos en el área CV de más de 17.000 pacientes de todo el mundo. El estudio está diseñado para evaluar los resultados cardiovasculares de dapagliflozina en comparación con placebo junto a la terapia estándar, en adultos con DMT2 y alto riesgo de ECV (ECV establecida o con múltiples factores de riesgo CV). Este estudio<sup>103,104</sup> se presentará en el mes de Noviembre de este año durante el Congreso de *American Heart Association* en Chicago (EEUU).

Dentro de los posibles nuevos mecanismos favorables de los iSGLT2 descubiertos recientemente para esclarecer la reducción de internaciones por IC y con ello la reducción de mortalidad CV, podrían estar mediados por la inhibición del intercambio de sodio-hidrógeno (NHE)<sup>105</sup> en lugar del efecto sobre la reabsorción de glucosa. Esta hipótesis tiene implicaciones importantes para el diseño y análisis de ensayos de resultados a gran escala con pacientes diabéticos o no diabéticos con IC crónica.

Existe una interrelación entre la intolerancia a la glucosa y la IC. Estudios experimentales y clínicos apuntan a un rol relevante del intercambiador NHE.

## Conclusión

En base a la evidencia científica, está claro el concepto que deberíamos utilizar iSGLT2/agonistas del receptor del GLP-1 en DMT2 con enfermedad cardio-vascular; pero también, en base a sus efectos beneficiosos, los iSGLT2 podrían ser drogas ideales para todo paciente con DMT2; además, por su acción antihipertensiva (efecto natriurético y antihipertensivo) o en pacientes DMT2 que presentan una disfunción diastólica, mejorando claramente su metabolismo a nivel cardíaco.

En cuanto a los pacientes diabéticos tipo 1, tendríamos que esperar las publicaciones con iSGLT2 en este grupo de pacientes, dado que al no actuar en las células beta pancreáticas, sería un posible accionar terapéutico, teniendo más cautela en este grupo de pacientes por la cetoacidosis.

Los beneficios de los iSGLT2 y de los agonistas del receptor del GLP-1 van más allá del pensamiento glucocéntrico, es poder basarse en los mecanismos de estas drogas por reducir la mortalidad CV, yendo más allá de una simple reducción del valor absoluto de la HbA1c. De todas maneras, y en base a los resultados observados en los estudios EMPA-REG, CVD-REAL, del programa CANVAS y del LEADER, se puede plantear en el tratamiento de la DMT2 el uso combinado de metformina con un iSGLT2 o un agonista del receptor del GLP-1. También se podría plantear el uso de los iSGLT2 por sobre los inhibidores de DPP4, en los pacientes con enfermedad CV establecida, deterioro de la función renal

o IC crónica, dado que se sabe que los pacientes con enfermedad CV establecida tienen mayor prevalencia de desarrollar IC.

Una barrera para el uso de los iSGLT2/agonistas del receptor del GLP-1, en nuestro país, es el costo de los mismos.

## Recursos financieros

La autora no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

## Conflicto de intereses

La autora declaró no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375: 2215-2222.
3. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-1772.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
6. DeFronzo RA. From triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 59: 773-95.
7. Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH, Tahrani AA. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011; 378: 182-97.
8. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1: 140-51.
9. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: What has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):1-2.
10. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as addition to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:129.
11. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:843-851.
12. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-1997.
13. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595.
14. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118:1000.
15. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115:3213.
16. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, et al. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J* 2007; 28:2465.
17. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34:29.
18. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24:1614.
19. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:699.
20. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668.
21. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case control study. *Diabetes Care* 2003; 26:2791.
22. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27:1879.
23. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:5-14.
24. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104:297-322.
25. Barzilay JI, Kronmal RA, Gottdiener JS, et al. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or =65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2236.
26. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005; 96:1530.
27. Halon DA, Merdler A, Flugelman MY, et al. Late-onset heart failure as a mechanism for adverse long-term outcome in diabetic patients undergoing revascularization (a 13-year report from the Lady Davis Carmel Medical Center registry). *Am J Cardiol* 2000; 85:1420.
28. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007; 154:277.e1.
29. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:1371.
30. Lind M, Bounias I, Olsson M, et al. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet* 2011; 378:140.
31. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288.
32. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49.
33. Vered A, Battler A, Segal P, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic

- diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984; 54:633.
34. Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988; 93:1031.
  35. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1548.
  36. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101:2271.
  37. Mildenerberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:234.
  38. Mustonen JN, Uusitupa MI, Laakso M, et al. Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1994; 73:1202.
  39. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010; 53:1331.
  40. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and preclinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:300.
  41. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85.
  42. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1943.
  43. Fischer VW, Barner HB, Leskiw ML. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes* 1979; 28:713.
  44. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980;302:384.
  45. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77:1017.
  46. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:421.
  47. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:771.
  48. Orlandi Gonzales N, Álvarez Seijas E, Gonzales Calero TM, Gonzales Padilla K. Guías de prácticas clínicas. Diabetes Mellitus tipo 2. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
  49. Fernández Camejo J, Bustillo Tur CJ. Diabetes Mellitus. En: Vicente Peña E, Rodríguez Porto AL, Sánchez Zulueta E, Quintana López L, Riveron Gonzales JM, Ledo Grogueús D. Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.p.391-407.
  50. Inzucchi SE, Sherwin RS. Diabetes Mellitus tipo 2.En: Goldman L, Schafer AI. Tratado de Medicina Interna. 24 ed. España: Elsevier; 2013 .p.1494-1503.
  51. Rivas Alpizar E, Zerquera Trujillo G, Hernández Gutiérrez C, Vicente Sánchez B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. *Rev Finlay* 2011; 1(3):229-251.
  52. García Alcalá H, Meaney Mendiola E, Vargas-Ayala G, Escante Pulido M, Arlete Velasco J. Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* 2011; 27(3):270-280.
  53. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111:583.
  54. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1696.
  55. [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/summary-actos-avandia.PDF](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/summary-actos-avandia.PDF).
  56. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, et al. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26:2983.
  57. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30:2148.
  58. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370:1129.
  59. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373:2125.
  60. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106.
  61. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279.
  62. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003; 107:1350.
  63. Thomas ML, Lloyd SJ. Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother* 2001; 35:123.
  64. Hirsch IB, Kelly J, Cooper S. Pulmonary edema associated with troglitazone therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159:1811.
  65. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3482.
  66. Product information Glucophage (metformin hydrochloride) Bristol-Myers Squibb <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8463>.
  67. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6:395.
  68. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388.
  69. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311:1225-1233.
  70. Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2008. Disponible en: [www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm071627.pdf)
  71. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
  72. 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;369:1327-35.
73. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
74. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
76. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
77. Abdul-Chani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016;39:717-25.
78. Dalama B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1088-97.
79. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374:1321-1331.
80. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
81. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013;166:823-830.
82. Muskiet MHA, van Raalte DH, van Bommel E, Smits MM, Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:928-929.
83. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:929-930.
84. Gilbert RE, Connelly KA. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:930-931.
85. McMurray J. EMPA-REG - the "diuretic hypothesis". *J Diabetes Complications* 2016; 30:3-4.
86. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
87. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
88. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
89. Wanner C, Inzucchi S, Lachin D, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
90. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302-8.
91. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:761-9.
92. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
93. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517-23.
94. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369-84.
95. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterization of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014;57:2599-602.
96. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal* 2014; 306:F194-204.
97. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab* 2016;42(4):224-33.
98. Jamerson KA. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(4 Suppl 3):29-35.
99. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
100. Jamerson KA, Weber MA. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension. *N Engl J Med* 2009;360: 1147-50.
101. Matthew A, Cavender A, Norhammar KI, Birkeland ME, Jørgensen JP, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD REAL. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(22):2497-2506.
102. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, Zeeuw D, Fulcher G, Matthews D. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-657.
103. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
104. TIMI Study Group. DECLARE-TIMI58. <http://www.timi.org/index.php?page=declare-timi-58>
105. Packer M, Anders, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter2 for the treatment of patients with heart failure proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025-1029.