



PERFIL DE SEGURIDAD Y BENEFICIOS DE LOS FARMACOS ANTIDIABETICOS EN CUANTO AL RIESGO CARDIOVASCULAR

Luis Dulcey¹ <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>, Juan Theran² <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>, Valentina Cabrera³ <https://orcid.org/0000-0002-8815-0104>, Rafael Parales³ <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>, Raimondo Caltagirone¹ <https://orcid.org/0000-0002-3713-9335>, Edgar Blanco³ <https://orcid.org/0000-0002-5999-4818>, María Ciliberti³ <https://orcid.org/0000-0002-5999-4818>

1. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Catedra de Medicina Interna, Mérida, Venezuela.
2. Universidad de Santander, Facultad de Medicina, Catedra de Medicina Familiar, Bucaramanga, Colombia.
3. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

CORRESPONDENCIA: Luis Dulcey, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Avenida 42 #48-11 Bucaramanga Santander Colombia.



RESUMEN

La diabetes tipo 2 es una enfermedad debilitante que afecta la esperanza de vida, la calidad de vida y la salud de un individuo. La enfermedad cardiovascular (ECV) es una complicación común asociada a la diabetes y una causa principal de muerte en pacientes diabéticos. Esta revisión tiene como objetivo investigar y resumir el efecto de los fármacos para la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) sobre los problemas de ECV. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura principalmente a partir de evidencia de nivel 1. Treinta y siete artículos fueron extraídos de Google Scholar, ScienceDirect, ProQuest y PubMed Database utilizando una combinación de palabras clave. Los hallazgos sugieren que se han probado diferentes agentes reductores de glucosa para determinar su eficacia y seguridad en la DMT2 con ECV. Algunos de los ensayos recientes como el "United Kingdom Prospective Diabetes Study", "Empagliflozin (EMPA) Cardiovascular (CV) Outcome Event Trial in T2DM Patients-Removing Excess Glucosae" (EMPA-REG OUTCOME), "Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results" y "Trial to Evaluate CV and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes" (SUSTAIN6), han arrojado luz importante sobre esta preocupación clínica vital, demostrando así un efecto convincente de liraglutida, semaglutida y EMPA en los resultados de ECV, mientras que se cree que la metformina es el agente oral óptimo de primera línea para tratar a los diabéticos tipo 2. Algunas clases de medicamentos demuestran protección CV, algunos de ellos pueden ser el resultado de un efecto de clase, y algunas diferencias pueden basarse en



la población inscrita individualmente. La mayoría de los ensayos no lograron mostrar un beneficio significativo con respecto a la mortalidad y la morbilidad a pesar del control glucémico intensivo. Este estudio, por lo tanto, nos permitió desarrollar una guía de posibles medicamentos antidiabéticos que pueden influir o promover la salud CV. Los profesionales de la salud en el futuro deben sopesar el riesgo CV frente a las posibles ventajas al prescribir medicamentos antidiabéticos.

PALABRAS CLAVE: Medicamentos antidiabéticos, impacto cardiovascular, riesgo cardiovascular, medicamentos para la diabetes, diabetes tipo 2

SAFETY AND BENEFIT PROFILE OF ANTIDIABETIC DRUGS IN TERMS OF CARDIOVASCULAR RISK

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a debilitating disease that impacts the life expectancy, quality of life, and health of an individual. Cardiovascular disease (CVD) is a common diabetes-associated complication and a principal cause for death in diabetic patients. This review aims to investigate and summarize the effect of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) medications on CVD issues. A comprehensive literature review mainly from level 1 evidence was performed. Thirty-seven articles were extracted from Google Scholar, ScienceDirect, ProQuest, and PubMed Database using a combination of keywords. The



findings suggest that different glucose-lowering agents have been tested for their efficacy and safety in T2DM with CVD. Some of the recent trials such as the “United Kingdom Prospective Diabetes Study,” “Empagliflozin (EMPA) Cardiovascular (CV) Outcome Event Trial in T2DM Patients-Removing Excess Glucose” (EMPA-REG OUTCOME), “Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results,” and “Trial to Evaluate CV and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes” (SUSTAIN6) have shed important light on this vital clinical concern, thus demonstrating a convincing effect of liraglutide, semaglutide, and EMPA on CVD outcomes, while metformin is thought to be the first-line optimal oral agent to manage Type 2 diabetics. Some classes of drugs demonstrate CV protection, some of them may be a result of a class effect, and some differences might be based on the population enrolled individually. Most of the trials failed to show a significant benefit with regard to mortality and morbidity in spite of intensive glycemic control. This study, therefore, enabled us to develop a guide of potential antidiabetic medication that can influence or promote CV health. Health professionals in future should weigh the CV risk against possible advantages while prescribing antidiabetic medications.

KEYWORDS: Antidiabetic drugs, cardiovascular impact, cardiovascular risk, diabetes medications, type 2 diabetes.

INTRODUCCIÓN

Las personas con diabetes mellitus tipo 2

Recibido: 28/08/2023

Aprobado: 25/09/2023

(DMT2) enfrentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) en comparación con la



población general. La diabetes mellitus y las ECV son trastornos crónicos progresivos comunes y un importante problema de salud pública en el mundo. (1-2). Uno de los principales impactos de la DMT2 es su alta incidencia de muertes prematuras y morbilidad que se debe principalmente a complicaciones macrovasculares y microvasculares (3-5). En los años anteriores, la condición de la diabetes ha demostrado un aumento de 10 veces entre la población general (6). Se ha estimado que 2 de cada 5 adultos diabéticos no están diagnosticados (7). El cambio resultante en el estilo de vida y la modernización a una vida más sedentaria con el consumo de dietas altas en grasas y la obesidad son la causa principal del aumento de la prevalencia de diabetes mellitus dentro de la comunidad.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (8), las ECV tienden a ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas que sufren de DMT2. El medicamento utilizado en el tratamiento de la DMT2 tiene un efecto cardiovascular potencial (CV) (perjudicial,

beneficioso o neutro). Así, la Food and Drug Administration (FDA) en 2008/2010 y la "European Medicines Agency" indicaron que los nuevos compuestos que se están desarrollando principalmente para la DMT2 necesitan pasar por diferentes ensayos clínicos para garantizar la seguridad frente a las ECV (9,10). Además, para la mayoría de los medicamentos antidiabéticos, los efectos CV aún no están aclarados (11). La FDA [9] publicó un informe, titulado "Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating CV Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes", ahora exige que se autoricen nuevos medicamentos para la diabetes y que estos no causen efectos CV adversos durante los ensayos.

Hay pruebas limitadas disponibles de los ensayos aleatorios con respecto a qué tan bien se puede tratar la DMT2 en la población con ECV. La "Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes" han demostrado un algoritmo de consenso con el propósito de controlar la DMT2, en el que se sabía que la metformina era



el agente farmacológico inicial de elección que se puede fusionar con otros medicamentos en terapia triple y doble (12). El estudio será de gran ayuda para todos los médicos que tratan a pacientes con diabetes, como diabetólogos, endocrinólogos, especialista en medicina interna, médicos de atención primaria y personal experimentado, incluidos médicos en formación. El estudio ayudará aún más a priorizar las opciones de medicamentos complementarios para controlar la diabetes en base a los riesgos individuales. Por lo tanto, este artículo busca establecer por qué las personas que sufren de diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV y luego considera resumir el impacto de los medicamentos para la diabetes tipo 2 en los resultados CV.

MÉTODOS

Garrad (13) sugirió que debe existir una literatura intensiva y amplia sobre el tema antes de realizar cualquier revisión informativa de la literatura. Por lo tanto, se realizó una estrategia de búsqueda utilizando las siguientes palabras

clave: "impacto CV, riesgo CV, medicamentos para la diabetes y medicamentos antidiabéticos" para recuperar evidencia relevante de la base de datos electrónica seleccionada como "Google Scholar, ScienceDirect, ProQuest y PubMed". Además, los operadores como OR, AND y NOT también se utilizaron para combinar ambos términos de búsqueda, instruyendo así a las bases de datos para recuperar material relevante. Principalmente, se incorporaron artículos en inglés. En la revisión también se incluyeron listas de referencias cruzadas y directrices reglamentarias.

De acuerdo con la tendencia "Medicina Basada en la Evidencia", el nivel de evidencia también se considera para evaluar la calidad de los artículos de investigación seleccionados. Los estudios se evalúan principalmente sobre la base de dos dimensiones: calidad del estudio y nivel de evidencia. Es un establecimiento de una jerarquía del diseño del estudio basada en la capacidad del diseño para proteger contra el sesgo. Los ensayos controlados aleatorios (ECA) son menos susceptibles al sesgo y se consideran el estándar de oro para evaluar la



eficacia en la investigación clínica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente revisión, se encontró una variedad de ensayos clínicos relacionados con la DMT2 y el riesgo asociado a ECV. La diabetes es un factor de riesgo primario para la ECV y su desarrollo, como accidente cerebrovascular, hipertensión, enfermedades cardíacas y vasculares o cardiovasculares. Nuestro estudio recuperó 37 ensayos que resumieron el resultado de los medicamentos para DMT2 sobre los resultados relacionados con las ECV. En total, se incluyeron 37 ensayos clínicos (7 ensayos que incluyeron tiazolidinedionas [TZD] [con subclases pioglitazona y rosiglitazona] (15-21) 2 ensayos: Biguanidas [metformina] (22,23), 4 ensayos: sulfonilureas de segunda generación [glimpirida, glipizida y gliburida] (24-26), 2 ensayos: Meglitinidas (nateglinida y repaglinida) (27,28), 2 ensayos: Inhibidores de la alfa-glucosidasa [AGI] [acarbose, y miglitol] (29,30), 7 ensayos: Agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1]

[exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida] (31-37), 1 ensayo: ensayos análogos de amilina [pramlintida][38], 5 ensayos: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-IV] [saxagliptina, sitagliptina, linagliptina y alogliptina] (39-43), 2 ensayos: insulinas [glargina] (44,45) y 5 ensayos: Cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT2] [canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina (EMPA)](46-50).

Los hallazgos de los ensayos demuestran que los pacientes con DMT2 tienen un riesgo mayor e inherente de ECV. Los beneficios CV con metformina son prometedores con evidencia que demuestra una reducción en cierta medida en las muertes asociadas a la diabetes, los puntos finales asociados con la diabetes, junto con la mortalidad por todas las causas (22). Los estudios para la terapia con sulfonilureas (SU) y su seguridad aún son contradictorios; sin embargo, en comparación con la metformina, el uso de SU es concomitante a un mayor riesgo de causar insuficiencia cardíaca (IC), explícitamente a una dosis más alta (25,26). También se sabe que la pioglitazona reduce la



combinación de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (IM) no mortal, además de la mortalidad por todas las causas en pacientes con DMT2 que tienen un alto riesgo de evento macrovascular (15). Si bien, el uso de TZD predominantemente rosiglitazona está contraindicado en pacientes con IC, ya que es bien sabido que intensifica el riesgo relacionado con la IC (18,20). Por otro lado, se sabe que los agonistas de DPP-4 y GLP-1 muestran efectos positivos en el sistema CV (31-37,39-43). La exenatida, un análogo de GLP-1, está relacionada con una disminución sustancial en el riesgo relacionado con las ECV y la hospitalización entre las personas con DMT2 (32). Aunque los "inhibidores de SGLT2" son agentes orales hipoglucemiantes únicos, aún no se ha establecido el potencial de beneficios relacionados con las ECV de los inhibidores de SGLT2 (46,47). Un gran cuerpo de evidencia especifica un enfoque multifactorial diferente para el cuidado de la diabetes que se dirige principalmente al control glucémico además del tratamiento de la dislipidemia y la hipertensión que reducirá considerablemente el riesgo relacionado con las ECV. Por lo tanto, los

hallazgos obtenidos de los ensayos clínicos en curso proporcionarán indicaciones adicionales con respecto a la seguridad CV además de la eficacia del medicamento para la diabetes. Es muy probable que tales ensayos ayuden a refinar aún más la guía terapéutica en un futuro próximo.

Tiazolidinonas (TZDs)

Se sabe que las TZD actúan como sensibilizadores a la insulina y ligandos del "factor de transcripción γ del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). El ensayo 'Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication' no encontró un aumento en las tasas de eventos CV con rosiglitazona, mientras que el grupo de rosiglitazona desarrolló significativamente eventos posteriores de IC [18]. Por otro lado, el ensayo "Rosiglitazone Evaluation for CV Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes" (RECORD) confirmó que la rosiglitazona no aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad generales, pero si confirma un riesgo elevado de IC (51). Los problemas relacionados con la integridad y el



diseño de los datos llevaron a la FDA a solicitar una reevaluación independiente del registro de datos, que informó resultados comparables. (17) En otro metanálisis se reveló que la rosiglitazona se relaciona con un aumento significativo del riesgo de IM y de muertes causadas por CV (52). En el ensayo clínico RECORD no se observó un aumento del riesgo de ataque cardíaco o muerte en las personas que recibieron rosiglitazona versus medicamentos diferentes para la diabetes (17).

Los ensayos "PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events" reclutaron a 5238 diabéticos tipo 2 con ECV establecida. Los resultados demostraron una reducción no estadísticamente significativa del riesgo relativo (RR) del 10% dentro de los criterios de valoración compuestos primarios (IM, síndrome coronario agudo [SCA] y muerte por todas las causas); y se observó una disminución estadísticamente significativa del 16% para el criterio de valoración secundario central (IM, muerte y más accidente cerebrovascular) (15). Además, el tratamiento con pioglitazona no produjo reducciones

sustanciales en la tasa de eventos CV primarios (16). Por el contrario, tanto la rosiglitazona como la pioglitazona parecen aumentar el riesgo de IC; sin embargo, el riesgo de muerte causada por ECV distinto a IC no aumenta. (20) En un metanálisis Cochrane se demostró considerablemente que los agonistas γ PPAR tienden a disminuir los eventos generales de muertes CV y accidentes cerebrovasculares recidivantes. Sin embargo, mejoró considerablemente la estabilización de la placa carotídea y la sensibilidad a la insulina (21).

Biguanidas

Una de las biguanidas, la metformina se consume ampliamente en el tratamiento de la diabetes y es uno de los tratamientos de primera línea para la mayoría de los pacientes. Si se administra a una dosis más baja, ajustada suavemente, la metformina puede ser bien tolerada. Esta molécula se ha asociado potencialmente con la pérdida de peso. Con respecto a los resultados del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), es un medicamento cardioprotector bien conocido. Las personas que reciben



tratamiento con metformina a menudo tienen un riesgo reducido de muertes relacionadas con la diabetes, cualquier punto final clínico relacionado con la diabetes, además de la mortalidad por todas las causas que se consideró como medidas de resultado primarias (8). En consecuencia, algunos de los individuos en el brazo de trabajo tratado con metformina (poco más de 300) llevaron a una revisión de estudios adicionales, donde este fármaco se usó para determinar si se justifica ser cardioprotector (53). En el estudio se apoyó el uso de metformina por sus propiedades cardioprotectoras además de su función como agente hipoglucemiante oral. Por lo tanto, este medicamento lo convierte en una primera opción ideal para la población con diabetes tipo 2, manteniendo explícitamente un menor costo de compra. Por otro lado, el ensayo "A Diabetes Outcome Progression Trial" no mostró ningún beneficio con respecto a los eventos CV y el riesgo de muertes sobre rosiglitazona o glibenclamida (9). Sin embargo, la glimepirida podría ser segura en pacientes con ECV, ya que no tiene efectos perjudiciales sobre el precondicionamiento isquémico, como se

demonstró en algunos estudios (24,25).

Sulfonilureas de segunda generación (SU).

Si se requiere el fortalecimiento del tratamiento para mejorar el control glucémico junto con la obtención de HbA1c en el objetivo, varios médicos ofrecen SU como tratamiento de segunda línea de acuerdo con las pautas del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (4). Las SU se relacionan con hipoglucemia y aumento de peso, debido a lo cual podría no ser una opción ideal, exclusivamente porque varias otras clases de medicamentos están disponibles. Frier et al (54) indicó que la hipoglucemia puede dar lugar a un riesgo amplificado de eventos CV. Por lo tanto, se argumenta que los medicamentos con un mayor riesgo de desencadenar hipoglucemia deben evitarse. Con respecto al efecto de las SU en la salud CV, se dispone de una evidencia muy limitada. Pocos de los estudios no demostraron efectos perjudiciales sobre el precondicionamiento isquémico con glimepirida (24,25). Otros ofrecen una imagen más tranquilizadora con un aumento en los eventos de ECV, posiblemente asociado con un



mayor riesgo de hipoglucemia (28).

Meglitinidas

En comparación con las SU, las meglitinidas son estructuralmente diferentes, ya que aplican sus efectos a través del receptor de sulfonilurea-1. Actúa igualmente a través de la regulación de los canales de potasio dependientes de ATP en las células beta pancreáticas, aumentando así la secreción de insulina. La repaglinida no es concomitante con un aumento de la mortalidad y el riesgo de ECV en comparación con la metformina en una de las cohortes grandes de diabéticos sin IM o con IM (55). En un estudio aleatorizado no controlado participaron 112 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada que no fueron tratados anteriormente con hipoglucemiantes orales. El uso de repaglinida probablemente se asoció con resultados positivos en la mayoría de los parámetros de riesgo de ECV, por ejemplo, homocisteína, lipoproteína (a) e inhibidor del activador del plasminógeno (56). Otro ensayo "The Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance (IGT) Outcomes Research" mostró que la nateglinida no demostró ningún resultado

beneficioso en la interrupción de la progresión de la prediabetes a la diabetes en comparación con el placebo (27).

AGI (Inhibidores de la absorción de carbohidratos).

Las AGI son una clase única de medicamentos que tienden a inhibir la absorción de carbohidratos del intestino y podrían utilizarse en el tratamiento de pacientes con DM2. El ensayo Acarbose CV Evaluation Trial (ACE) informó que la acarbose puede evitar que las personas con DM2 y enfermedad coronaria mueran o experimenten accidentes cerebrovasculares o ataques cardíacos adicionales. Este ensayo informó además si la acarbose reduce la glucosa en sangre después de una comida puede retrasar o prevenir que las personas progresen de intolerancia a los carbohidratos a diabetes tipo 2 (29). Los resultados del ensayo no mostraron superioridad para el criterio de valoración primario, sin que se observaran reducciones con la acarbose en el riesgo de eventos CV adversos graves. Por el contrario, demostró una reducción significativa del 18% en la incidencia



de nuevos casos de diabetes con acarbose que con placebo (56). Por lo tanto, los ECA muestran que este tipo de fármacos ofrecen la seguridad de que la acarbose se puede consumir de manera segura para mejorar los niveles de glucosa en individuos con alteración de la regulación de la glucosa y cardiopatía coronaria sin afectar las tasas de IC o complicaciones CV. Por lo tanto, una incidencia reducida de diabetes observada en este ensayo puede, sin embargo, ayudar a reducir el riesgo de afecciones CV en el futuro al retrasar la aparición de la diabetes entre la población de alto riesgo en estudio (56). Estos hallazgos ampliaron el conocimiento de la seguridad de la acarbose, así como la eficacia para retrasar la aparición de la diabetes en una población con cardiopatía coronaria e DM2. Por el contrario, el miglitol, otro fármaco de esta clase, mostró mejorar la disfunción endotelial posprandial en pacientes con SCA distinta de la hiperglucemia posprandial de nueva aparición, lo que se refiere a un uso potencial del efecto de clase (30).

Agonista del receptor GLP-1 (GLP-1RA)

Recibido: 28/08/2023

Aprobado: 25/09/2023

Las acciones de GLP-1 están mediadas a través de GLP-1R expresadas principalmente en tejidos periféricos además de células de islotes pancreáticos. En consecuencia, esta amplia distribución de GLP-1R y GLP-1 tiende a ejercer acciones extrapancreáticas que tienen efectos beneficiosos sobre el SNC, los sistemas gastrointestinales y ECV (57). En la actualidad, la terapia con analogos GLP-1 que se acepta para los tratamientos de la diabetes tipo 2 incluye exenatida de liberación prolongada, dulaglutida, exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida y albiglutida (58). El Estudio de exenatida del ensayo CV para reducir los eventos es un ensayo aleatorizado controlado con placebo de fase 3, que determina los resultados sobre ECV después del uso de exenatida se encuentra en la fase final. Se estima que 14.752 individuos fueron aleatorizados y obtuvieron exenatida en una ocasión semanal o placebo. Los resultados relacionados con ECV implican tiempo para confirmar inicialmente si el evento adverso, la mortalidad por todas las causas, la hospitalización por SCA o la IC (31). En los resultados se observa que la diabetes tipo 2, sin



o con afecciones previas de ECV, y la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores no varió significativamente entre las personas que recibieron exenatida en comparación con las que recibieron placebo (32). En el ensayo "Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results" (LEADER) se demostró el efecto a largo plazo de la liraglutida sobre los eventos CV en pacientes con DMT2. El riesgo CV durante el período de 4 años disminuyó significativamente (3). En el ensayo "Evaluation of CV Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After SCA during Treatment With Lixisenatide" (ELIXA) se demostró el recuento de lixisenatida con las terapias convencionales en pacientes diabéticos con un SCA reciente que tiene un efecto neutro en los resultados relacionados con el CV [34]. Por el contrario, los ensayos "Efecto de la albiglutida, cuando se agrega a las terapias estándar para reducir la glucosa en sangre, en los principales eventos cardiovasculares en sujetos con DMT2" (HARMONY) y "Investigación de eventos CV con una INcretina semanal en diabetes" aún están en curso (35,36). Marso et al. (37)

observo una tasa de eventos CV más baja entre los pacientes con DMT2 que recibieron semaglutida (análogo de GLP-1) que entre los individuos que recibieron placebo. Los resultados de este ensayo fueron consistentes con el ensayo LEADER que examinó los efectos de la liraglutida.

Análogos de amilina

Los análogos de amilina son medicamentos inyectables que se consumen para tratar a los diabéticos y se toman considerablemente antes de las comidas y funcionan de manera correspondiente a la hormona amilina. La evaluación de la seguridad CV con pramlintida se realizó utilizando definiciones médicas aceptadas de ECA en cinco de fase controlada aleatoria previa y cuatro ensayos de 16-52 semanas de duración en adultos con diabetes tipo 2. La pramlintida a la hora de comer con insulina no demostró un aumento en el riesgo CV en los pacientes que usan insulina (38).

IDPP-IV (Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV)

Los inhibidores de DPP-IV pertenecen a la



clase de agentes antihiper glucémicos que se ha demostrado mejoran el control glucémico en diabéticos tipo 2. Inicialmente, no hubo preocupaciones con respecto al riesgo de ECV en individuos que tomaban inhibidores de DPP4. Los datos publicados actualmente sobre los ingresos por IC entre los individuos que utilizan inhibidores de la DPP4 revelaron que tal riesgo debe ser considerado antes de iniciar el tratamiento con gliptina. El estudio "CV and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with T2DM" (CARMELINA) fue diseñado para evaluar la influencia CV a largo plazo en la mortalidad CV, la morbilidad, además de la función renal del tratamiento con linagliptina (41). Alternativamente, en el estudio "Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Thrombolysis in MI" se encontró un aumento en el número de ingresos por IC de personas que recibían saxagliptina, mientras que en el estudio "Trial Evaluating CV Outcomes with Sitagliptin"(40) se notificó que la sitagliptina no tiene un efecto similar. (40) El impacto de la alogliptina en pacientes con riesgo alto de ECV se evaluó en

el estudio "Examination of CV Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care" (EXAMINE). El estudio encontró evidencia de daño CV mientras que no se indicó un aumento en la IC. Este estudio tampoco logró demostrar ningún beneficio. Por el contrario, una reciente revisión de seguridad de la FDA sugirió que los medicamentos con DMT2 que contienen alogliptina o saxagliptina pueden aumentar el riesgo de IC. Por lo tanto, la FDA ha emitido una advertencia sobre el uso de alogliptina y saxagliptina principalmente en pacientes que ya tienen una enfermedad renal o cardíaca (59).

Insulinas

La resistencia a la insulina en los diabéticos tipo 2 se acompaña de niveles más altos de insulina, lo que también se ha asociado con el riesgo de ECV. Se ha demostrado que si la insulina se asocia con un mayor riesgo de ECV, entonces la insulina exógena podría hacer lo mismo (60). Sin embargo, otra evidencia asocia los eventos hipoglucémicos con la ECV, lo que indica que el uso de insulina está relacionado con el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, se cree que las personas a las que se les ofrece



tratamiento con insulina pueden tener un riesgo elevado de ECV (54). En el ensayo Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Reducción de los resultados con la intervención inicial con glargina) junto con insulina glargina de acción prolongada, se asignaron al azar a 12 000 pacientes (a atención estándar o glargina) con DMT2 temprana o nueva, IGT o alteración de la glucemia en ayunas, con mayor riesgo de ECV y eventos previos de ECV. No se demostró asociación con eventos macrovasculares en ambos grupos. Se encontró una asociación positiva tanto en la hipoglucemia como en el aumento de peso (45).

SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 son una de las últimas clases de agentes hipoglucemiantes orales que se introdujeron en el mercado de la diabetes. Los inhibidores de SGLT2 tienden a inhibir la reabsorción de glucosa a través de los riñones para que pueda excretarse en la orina. Tal pérdida de glucosa en la orina reduce los niveles de glucosa en sangre y, en consecuencia, resulta en la pérdida de peso (61). Los inhibidores de SGLT2, como las

últimas adiciones al mercado, tenían que cumplir con los estándares de la FDA y demostrar la evidencia del riesgo de ECV (62). EMPA-REG informó los efectos a largo plazo de la EMPA versus placebo sobre la mortalidad y la morbilidad en aproximadamente 7000 pacientes con diabetes tipo 2 junto con eventos CV más altos. Los resultados indicaron que la EMPA limitó el RR para MACE de 3 puntos (accidente cerebrovascular no mortal, IM no mortal y tiempo hasta la incidencia inicial de muerte por ECV) en un 14%. También se sabe que reduce el RR de hospitalización por IC en un 35%, las mejoras en la supervivencia al reducir el RR de mortalidad por todas las causas en un 32 % y la reducción del RR de muerte CV en un 38 % (50). Es probable que este estudio tienda a aumentar el consumo de inhibidores de SGLT2, específicamente en grupos con mayor riesgo después de la advertencia de cetoacidosis diabética entre individuos que tomaron inhibidores de SGLT2 (63). En general, se justifica la experiencia y la investigación adicionales con inhibidores de SGLT2 en el futuro por sus efectos beneficiosos.



Un programa de estudio de evaluación CV de canagliflozina (CANVAS) y un estudio histórico publicado actualmente en el New England Journal of Medicine (48) combinaron datos de dos de los ensayos CANVAS-R y CANVAS, que implicaron el reclutamiento de un total de 10.142 pacientes diabéticos y cardíacos. Los pacientes con CANVAS fueron aleatorizados 1:1:1 a canagliflozina 300 mg o 100 mg o placebo, mientras que los pacientes con CANVAS-R fueron aleatorizados a placebo o 100 mg (teniendo la opción de elevarse a 300 mg después de 13 semanas). Los resultados demostraron que INVOKANA (canagliflozina) reduce considerablemente el riesgo combinado de accidente cerebrovascular no mortal, IM y muerte CV frente a placebo en pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad CV o en riesgo. Por lo tanto, el tratamiento con canagliflozina a menudo se asocia con una hospitalización reducida por riesgo de IC y también mostró efectos renales protectores. Sin embargo, la FDA emitió una advertencia sobre el aumento del riesgo de amputaciones de pies / piernas que afectan principalmente a los dedos de los pies, con canagliflozina. (59)

CONCLUSIÓN

Esta revisión destacó cuestiones relacionadas con el riesgo de ECV y diabetes y también ha identificado posibles áreas de preocupación al prescribir terapias para reducir la glucosa en sangre con respecto a su impacto en el riesgo de ECV. Se cree que la diabetes es una enfermedad multifacética que conlleva considerablemente una carga significativa con respecto a las complicaciones de la ECV. A pesar de que la medicación y las intervenciones en el estilo de vida dirigidas a tratar la presión arterial y los lípidos son de gran importancia durante el control de la diabetes, también se requiere un control considerable de la glucemia para reducir dicho riesgo. Hay una serie de clases de medicamentos disponibles para tratar los niveles altos de glucosa en la sangre. La mayoría de los ensayos no lograron demostrar un beneficio significativo con respecto a la mortalidad y la morbilidad a pesar del control glucémico intensivo. Algunos de los ensayos recientes como EMPA-REG OUTCOME, UKPDS, SUSTAIN6 y LEADER han arrojado



luz importante sobre esta preocupación clínica vital, demostrando así un efecto convincente de liraglutida, semaglutida y EMPA en los resultados de ECV. Se están realizando ensayos para la seguridad de las ECV en nuevas clases de fármacos. Las drogas dentro de las clases a menudo proporcionan diferentes niveles de riesgo. La atención personalizada debe tener en cuenta los planes de tratamiento adaptados para cada paciente. Por lo tanto, los médicos deben ser conscientes de los beneficios y el riesgo de tales terapias con respecto a los resultados CV y el impacto. Debido a que los hallazgos obtenidos de los ensayos son inciertos o contradictorios. Por lo tanto, es esencial adaptar todas las terapias a cada caso individual por caso, y los médicos deben estar atentos a los nuevos hallazgos de diferentes ensayos clínicos a medida que estén disponibles. Como los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad CV, considerar la seguridad CV de tales fármacos constituye incuestionablemente un conocimiento de vital importancia para todos los médicos que tratan esta condición en el futuro.

REFERENCIAS

1. Bahijri SM, Jambi HA, Al Raddadi RM, Ferns G, Tuomilehto J. The prevalence of diabetes and prediabetes in the adult population of Jeddah, Saudi Arabia—a community-based survey. *PLoS One*. 2016;11:e0152559. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Robert AA, Al Dawish MA, Braham R, Musallam MA, Al Hayek AA, Al Kahtany NH, et al. Type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia: Major challenges and possible solutions. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13:59–64. [PubMed] [Google Scholar]
3. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance:WHO. 1999. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from: http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.ucd4r4.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in Adults: Management of type 2 Diabetes in Adults. 2015. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from: <http://www.tinyurl.com/jucd4r4>



5. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, Stroke Association. et al. JBS 2:Joint british societies'guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91(Suppl 5):1–52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

6. Al Dawish MA, Robert AA, Braham R, Al Hayek AA, Al Saeed A, Ahmed RA, et al. Diabetes mellitus in Saudi Arabia:A Review of the recent literature. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12:359–68. [PubMed] [Google Scholar]

7. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years:Long-term follow-up of the randomised finnish diabetes prevention study (DPS) *Diabetologia*. 2013;56:284–93. [PubMed] [Google Scholar]

8. Centers for Disease Control and Prevention, National diabetes Fact Sheet:National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States. 2011 [Google Scholar]

9. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry:Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies To Treat Type 2 Diabetes. 2008. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> .

10. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus. 2010. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf .

11. Paneni F 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease:Established knowledge and evidence gaps. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11:5–10. [PubMed] [Google Scholar]

12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB,



Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015:A patient-centered approach:Update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–9. [PubMed] [Google Scholar]

13. Garrard J. *Health Sciences Literature Review Made Easy*. United States: Jones and Bartlett Publishers; 2016. [Google Scholar]

14. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002;65:251–8. [PubMed] [Google Scholar]

15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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;366:1279–89. [PubMed] [Google Scholar]

16. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, Watada H,

Matsuhisa M, Matsumoto M, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke:The PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:563–73. [PubMed] [Google Scholar]

17. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166:240–90. [PubMed] [Google Scholar]

18. Punthakee Z, Alméras N, Després JP, Dagenais GR, Anand SS, Hunt DL, et al. Impact of rosiglitazone on body composition, hepatic fat, fatty acids, adipokines and glucose in persons with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance:A sub-study of the DREAM trial. *Diabet Med*. 2014;31:1086–92. [PubMed] [Google Scholar]

19. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, Genuth S, Donner TW, Garber A, et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2013;128:785–94. [PMC free



article] [PubMed] [Google Scholar]

20. 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;370:1129–36. [PubMed] [Google Scholar]

21. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Db Syst Rev*. 2014;1:CD010693. [PubMed] [Google Scholar]

22. Effect of Intensive Blood-Glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*. 1998;352:854–65. [PubMed] [Google Scholar]

23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427–43. [PubMed] [Google Scholar]

24. Basit A, Riaz M, Fawwad A.

Glimepiride: Evidence-based facts, trends, and observations (GIFTS). [corrected] *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:463–72. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

25. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*. 1999;20:439–46. [PubMed] [Google Scholar]

26. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: A retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:803–9. [PubMed] [Google Scholar]

27. NAVIGATOR Study Group. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1463–76. [PubMed] [Google Scholar]

28. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated



with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: A nationwide study. *Eur Heart J.* 2011;32:1900–8. [PubMed] [Google Scholar]

29. ACE Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from:

<http://www.ClinicalTrials.gov/identifiernct00829660>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829660?term=ACE+trial&rank=2>.

30. Kitano D, Chiku M, Li Y, Okumura Y, Fukamachi D, Takayama T, et al. Miglitol improves postprandial endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome and new-onset postprandial hyperglycemia. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:92. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31. EXSCEL Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial: A Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment with Exenatide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *ClinicalTrials.gov Identifier*nct. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338>.

32. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

34. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57. [PubMed] [Google Scholar]

35. *ClinicalTrials.gov*. Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects with Type 2 Diabetes. 2016. [[Last accessed on 2017 Aug 9]]. Available from:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02>



465515?term

=albiglutide+cardiovascular&rank=1 .

36. ClinicalTrials.gov. Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) 2016. [[Last accessed on 2017 Aug 9]]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952?term>

=dulaglutide+cardiovascular&rank=1 .

37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44. [PubMed] [Google Scholar]

38. Herrmann K, Zhou M, Wang A, de Bruin TWA. Cardiovascular safety assessment of pramlintide in type 2 diabetes: Results from a pooled analysis of five clinical trials. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:12. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

39. 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. [PubMed] [Google

Scholar]

40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42. [PubMed] [Google Scholar]

41. ClinicalTrials.gov, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA). NCT01897532. 2013. [[Last accessed on 2017 Aug 9]]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=CARMELINA&rank=1> .

42. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35. [PubMed] [Google Scholar]

43. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA Adds Warnings About Heart Failure Risk to Labels of Type 2 Diabetes Medicines Containing Saxagliptin and Alogliptin, U.S. Food and Drug Administration. 2017. [[Last accessed on 2017 Aug 9]]. Available from:



<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446.htm> .

44. 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;367:319–28. [PubMed] [Google Scholar]

45. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE) *Diabetes Care.* 2016;39:709–16. [PubMed] [Google Scholar]

46. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: Focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e143. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

47. FDA. Canagliflozin (Invokana®, Invokamet®): Drug Safety Communication—Clinical Trial Results Find Increased risk Of Leg and Foot Amputations. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm> .

48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.

Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57. [PubMed] [Google Scholar]

49. Bailey CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care.* 2013;36:2098–106. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

50. 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. [PubMed] [Google Scholar]

51. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, 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;373:2125–35. [PubMed] [Google Scholar]

52. 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. [PubMed] [Google Scholar]

53. Batchuluun B, Sonoda N, Takayanagi R,



Inoguchi T. The cardiovascular effects of metformin: Conventional and new insights. *J Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;2:1035. [Google Scholar]

54. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S132–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

55. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:161–9. [PubMed] [Google Scholar]

56. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:877–86. [PubMed] [Google Scholar]

57. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: A focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central

nervous systems. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:673–88. [PubMed] [Google Scholar]

58. Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1119–29. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

59. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]; FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA Adds Warnings About Heart Failure Risk to Labels of Type 2 Diabetes Medicines Containing Saxagliptin and Alogliptin, U.S. Food and Drug Administration. 2017 Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm4616.htm>. [Google Scholar]

60. Muis MJ, Bots ML, Grobbee DE, Stolk RP. Insulin treatment and cardiovascular disease: friend or foe? A point of view. *Diabet Med.* 2005;22:118–26. [PubMed] [Google Scholar]

61. Valentine V. The Role of the kidney and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in diabetes management. *Clin Diabetes.* 2012;30:151–5. [Google Scholar]

62. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus—Evaluating



ACTA BIOCLINICA

Artículo de Revisión

L. Dulcey y Col

Volumen 13, N° 26, Julio/Diciembre 2023

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

DOI: <https://doi.org/10.53766/AcBio/2023.13.26.11>

Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from: <http://www.tinyurl.com/z9yyoj5> .

63. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors. 2016. [[Last accessed on 2017 Jul 30]]. Available from: <http://www.tinyurl.com/hr2rq82> .