

Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares

Effect of pharmacological therapies for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on vascular outcomes

John Mauricio Lopera Vargas¹, Jorge E. Rico Fontalvo², Enrique Melgarejo R.³,
Gilberto Amed Castillo Barrios⁴, Alex Ramírez Rincón⁵, Ana María Gómez⁶,
Susan Martínez Rojas⁷, Linda Ibatá Bernal⁷

¹Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; Programa de Protección Renal SURA; Pontificia Universidad Bolivariana, Medellín, Colombia.

²Programa FMExpress-Fresenius Medical Care, Medellín; Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, Medellín, Colombia.

³Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

⁴Centro de Cardiología Preventiva Cardioprevent SAS; Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

⁵Clínica Integral de Diabetes; Grupos de Investigación: Endocrinología UPB y Grupo IDEAS, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁶Unidad de Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁷NeuroEconomix, Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: en los últimos 5 años la publicación de conocimiento relacionado con la enfermedad vascular y la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) ha ido en aumento. Sin embargo, debido a la ausencia de una revisión que recopilara todos los desenlaces vasculares de la DT2, la presente revisión de literatura tiene como objetivo agrupar todos los desenlaces vasculares relacionados con la DT2 y describir cómo la terapia farmacológica hipoglucémica puede ser eficaz para lograr el control de estos desenlaces. Los eventos cardiovasculares como desenlace principal demuestran que los medicamentos antidiabéticos innovadores como la empagliflozina y la liraglutida pueden agregar un beneficio significativo para pacientes con DT2.

Materiales y métodos: búsqueda sistemática de la literatura, de la cual se obtuvieron 141 referencias, después de eliminar duplicados, para la tamización pareada. Posterior a esto, se identificaron 21 referencias que cumplían con los criterios de inclusión para ser considerados en el análisis.

Resultados: el efecto de un buen control glucémico, sobre los resultados clínicos, específicamente en la progresión de la enfermedad renal diabética, ha sido objetivo de múltiples estudios a gran escala, tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2. Los desenlaces micro y macrovasculares son los principales desenlaces de la DMT2, que incrementan la incidencia de comorbilidades y representan, a su vez, una mayor morbilidad.

Conclusiones: dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con DT2, se encuentran las relacionadas con daño vascular, en especial enfermedad cardiovascular y compromiso renal. En este contexto, el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus se ha enfocado en encontrar medicamentos que reduzcan de manera significativa los eventos cardiovasculares y que al mismo tiempo retrasen la aparición de nefropatía o su progresión. Las tiazolidinedionas, los inhibidores de DPP4 (alogliptina, saxagliptina y sitagliptina), la insulina glargina y degludec han demostrado seguridad cardiovascular, pero no beneficio cardiovascular incremental en pacientes con DT2 que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Palabras clave: liraglutida, enfermedades vasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemiantes.

doi:<https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>

Abstract

Introduction: In the last 5 years the publication of knowledge related to vascular disease and diabetes mellitus type 2 (DT2) has been increasing. However, due to the absence of a review that collects all the vascular outcomes of T2D, the current review of the literature aims to group all vascular outcomes related to T2D and describe how hypoglycemic drug therapy can be effective for the control of these outcomes. Cardiovascular events as the main outcome show that innovative antidiabetic drugs such as empagliflozin and liraglutide can add significant benefits for patients with T2D.

Materials and methods: Systematic search of the literature, from which 141 references were obtained, after eliminating duplicates, for paired screening. Subsequently, 21 references were identified that met the inclusion criteria to be considered in the analysis.



Citación: Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gómez AM, et al. Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):44-59. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>

Correspondencia: John Mauricio Lopera Vargas: mauriciolopera@yahoo.com

Recibido: 19.09.19 • **Aceptado:** 02.03.20 • **Publicado en línea:** 02.03.20

Results: The effect of good glycemic control on clinical outcomes, specifically in the progression of diabetic kidney disease, has been the objective of multiple large-scale studies, both in type 1 diabetic patients and type 2 diabetics and macrovascular outcome of the primary DMT2, increasing the incidence of comorbidities and in turn representing greater morbidity.

Conclusions: Among the main causes of morbidity and mortality of patients with T2D, are those with vascular damage, especially cardiovascular disease and renal involvement. In this context, the pharmacological treatment of diabetes mellitus has focused on finding drugs that reduce the importance of cardiovascular events and that at the same time delay the onset of nephropathy or its progression. Thiazolidinediones, DPP4 inhibitors (alogliptin, saxagliptin and sitagliptin), insulin glargine and degludec have demonstrated cardiovascular safety, but not incremental cardiovascular benefits, in patients with T2D who are at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

Key words: Liraglutide, empagliflozin, vascular diseases, diabetes mellitus, type 2, hypoglycemic agents.

doi:<https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>

Introducción

La prevalencia de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2) se incrementa a nivel mundial, con el consecuente aumento de morbilidad y mortalidad asociado a sus complicaciones vasculares. Estos trastornos vasculares aumentan con la gravedad de la hiperglucemia y el tiempo de evolución, lo cual se relaciona con las alteraciones metabólicas¹. El objetivo del tratamiento de la diabetes *mellitus* es disminuir la hiperglucemia, evitando así complicaciones agudas y crónicas (v. g.: microvasculares y macrovasculares).

Las complicaciones de la diabetes se han dividido tradicionalmente en macrovasculares (enfermedad arterial coronaria adicionada a la cardiomiopatía y la disautonomía diabética; enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y microvasculares (nefropatía albuminúrica o no albuminúrica, retinopatía proliferativa o no proliferativa, y neuropatía). Según la literatura, la mitad de los pacientes con DT2 presentan complicaciones microvasculares y 27% macrovasculares generalmente ya avanzadas o establecidas en el momento del diagnóstico². El riesgo relativo de compromiso microvascular y macrovascular en pacientes con diabetes es al menos 10 a 20 veces mayor y 2 a 4 veces mayor respectivamente, en comparación con personas no diabéticas³.

La DT2 y sus complicaciones contribuyen de manera importante a la carga de mortalidad y discapacidad, esta última con un aumento sustancial en los últimos años, agregando disminución en la productividad general. A esta condición se atribuye

el 10,7% de todas las muertes en población entre los 20 y 79 años a nivel mundial y es una de las 10 primeras causas de disminución de la expectativa de vida a nivel mundial, lo que representa un alto impacto en la salud pública a nivel global⁴.

Estudios clínicos recientes dedicados a evaluar los eventos cardiovasculares como desenlace principal demuestran que los medicamentos antidiabéticos innovadores como la empagliflozina⁵ y la liraglutida¹ pueden agregar un beneficio significativo para pacientes con DT2, incluso con enfermedad cardiovascular aterosclerótica ya establecida, especialmente en disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares.

En este artículo se proporciona una visión actualizada del impacto cardiovascular y renal (dos de los sistemas blanco más afectados) de la DT2, y a su vez, del rol terapéutico sobre estos desenlaces específicos por parte de agentes farmacológicos vigentes en el tratamiento.

Materiales y métodos

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave para el desarrollo de la revisión de la literatura del efecto de las terapéuticas farmacológicas para el control glicémico en DT2 en los desenlaces cardiovasculares y renales. Por lo tanto, se incluyeron los términos «Diabetes Mellitus, Type 2», «Cardiovascular Diseases», «Diabetic Nephropathies», «Hypoglycemic Agents» y «Diabetes Complications». Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de

literatura, de la cual se obtuvieron 141 referencias, luego de eliminar duplicados, para la ejecución de la tamización pareada. Posteriormente se identificaron 22 referencias para revisar en texto completo, de las cuales 21 cumplían con los criterios de inclusión para ser consideradas en el análisis. Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o de estudios observacionales, todos disponibles como publicación completa, en los últimos cinco años.

Principales órganos blanco afectados

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular) constituye una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial⁶. (Los pacientes con DT2 tienen el doble del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁷, la cual tiene una aparición temprana (14,6 años antes que en la población general), una mayor severidad clínica⁸⁻¹⁰ y mayor mortalidad¹⁰. Así, hombres de 60 años con DT2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio o evento cerebrovascular) tendrán una esperanza de vida 12 años menor, principalmente debido a un aumento del 58% en el riesgo de muerte de origen cerebro-cardio-reno-vascular¹¹.

La incidencia de ataque cerebrovascular en pacientes con DT2 es dos a cuatro veces mayor a la de la población sin esta patología; además los pacientes diabéticos presentan un peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia. La enfermedad cerebrovascular subcortical se asocia de manera significativa con la presencia de DT2 y el panorama se complica, pues tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia producen daño cognitivo¹².

La cardiomiopatía diabética, la aterosclerosis coronaria, la enfermedad valvular o la cardiopatía congénita son las principales patologías cardíacas relacionadas con la DT2 y representan un mayor impacto en la salud de estos pacientes. La cardiomiopatía diabética se relaciona con una incidencia de falla cardíaca

2 a 4 veces mayor que en la población general, que se manifiesta en sus etapas tempranas con disfunción sistólica y angina microvascular o enfermedad coronaria de pequeños vasos^{13,14}.

Enfermedad renal

La incidencia de la enfermedad renal diabética se ha duplicado en la última década debido principalmente al aumento de la prevalencia de pacientes que padecen DT2, en quienes el compromiso renal es frecuente; se calcula que alrededor del 25% presenta enfermedad renal diabética en algún momento de la vida, definida como albuminuria persistente, tasa de filtración glomerular estimada (TFG) disminuida o ambas¹⁵. La diabetes *mellitus* causa aproximadamente 44% de los casos incidentes de enfermedad renal crónica terminal⁶ y es la causa de diálisis más frecuente. Cerca del 10% de la mortalidad en pacientes diabéticos se atribuye a la insuficiencia renal¹⁶.

El advenimiento de nuevas clases de fármacos para el tratamiento de la DT2, incluidos los inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) y los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), además de reducir la glucemia, tienen otros efectos beneficiosos para los sistemas cardiovascular y renal, como la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial. Los ensayos de resultados mostraron que los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas de los receptores GLP-1 pueden reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas, así como la progresión de la enfermedad renal, en pacientes con DT2. La evidencia disponible sobre los efectos cardioprotectores y nefroprotectores de los inhibidores de SGLT-2 y análogos de GLP-1 es contundente; hoy, a la luz de dichos estudios clínicos, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) los incluyen en sus diferentes algoritmos y recomendaciones como medicamentos de primera línea en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y DT2 con enfermedad renal diabética (ERD) y ERC^{5,17}.

Enfermedad vascular

Las complicaciones vasculares de la diabetes, iniciadas en la disfunción endotelial, son manifestaciones graves de la enfermedad. La aterosclerosis sistémica y la enfermedad renal diabética son la razón principal de la menor esperanza de vida en los pacientes que padecen esta enfermedad. Aunque la disminución de la hiperglucemia retrasa la aparición de nefropatía y retinopatía, su impacto sobre la enfermedad cardiovascular es menos claro, ya que se ha observado un menor beneficio del control glucémico sobre estos cambios macrovasculares. Así, la resistencia a la insulina y sus efectos biológicos en varios tejidos puede ser un factor más importante que la hiperglucemia en la mediación de las complicaciones aterotrombóticas. A pesar de los avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes, las complicaciones siguen siendo un grave problema para la salud pública¹⁸.

Por su parte, la enfermedad arterial periférica cuenta con una prevalencia en pacientes diabéticos del 20 al 30%. Tanto la duración de la diabetes como el grado de control glucémico se relacionan con la incidencia y gravedad de la enfermedad arterial periférica¹⁹. En un metaanálisis realizado en 2016 que evaluó el impacto de la diabetes sobre los desenlaces en enfermedad arterial periférica, se encontró que la diabetes se asocia con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de isquemia crítica del miembro (Odds Ratio: 2,38, IC95%: 1,22-

4,63, $P < 0,001$) como la forma más grave de enfermedad vascular periférica²⁰, y es la causa más frecuente de amputaciones.

A finales de agosto de 2019 se publicaron las guías de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la European Society of Cardiology, desarrolladas en conjunto con la European Association for the Study of Diabetes²¹. Un punto fuerte de estas guías es la categorización del riesgo cardiovascular, lo que permite favorecer el tratamiento integral de los factores de riesgo cardiovascular en personas con DT2. Un punto fuerte de las guías es la discusión orientada al manejo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia, ERC, cardiopatía coronaria, etcétera. Uno de los aspectos más notables que se relaciona a un cambio en el paradigma de tratamiento es el establecimiento de una clasificación de riesgo cardiovascular específica para personas con diabetes (tabla 1).

La clasificación tiene como propósito que el manejo sea orientado al riesgo cardiovascular y al control de los factores de riesgo, incluso alejándose del concepto de prevención primaria y secundaria.

Aterosclerosis

La naturaleza de las lesiones ateroscleróticas en pacientes con diabetes es similar a la de pacientes con otras características, aunque son lesiones más precoces, aceleradas y agresivas. La apolipoproteína

Tabla 1. Clasificación de riesgo cardiovascular en personas con diabetes.
Modificado de ESC Guidelines 2019²¹.

Categoría	Datos
Muy alto riesgo cardiovascular	Con cualquiera de los siguientes ítems: <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad cardiovascular establecida.• Daño a órgano blanco.• Tres o más factores de riesgo (edad, hipertensión, tabaco, dislipidemia, obesidad).• Inicio temprano de diabetes de tipo 1 de larga duración (> 20 años).
Alto riesgo cardiovascular	Pacientes de más de 10 años de duración de enfermedad, sin daño a órgano blanco más un factor de riesgo.
Moderado riesgo cardiovascular	Personas jóvenes (diabetes de tipo 1 < 35 años; diabetes de tipo 2 < 50 años) con menos de 10 años de duración de la enfermedad y sin factores de riesgo.

B y el colesterol LDL oxidado, acumulados en la íntima arterial son reclutados por las moléculas de adhesión expresadas a nivel endotelial. Las citoquinas y las quimiocinas liberadas de las células espumosas y otras células inmunes reclutan otras de similares características. Adicionalmente, la resistencia a la insulina causa disfunción endotelial, manifestándose por la expresión aumentada de moléculas de adhesión²². En resumen, las alteraciones en la homeostasis vascular debidas a la disfunción endotelial y de las células de músculo liso vascular son las principales características de la vasculopatía diabética que favorece un estado protrombótico y proinflamatorio que finalmente lleva a aterotrombosis⁹.

En la **figura 1** se describen los principales efectos a nivel micro y macrovascular de la hiperglucemia.

Efectos del control glucémico en los desenlaces vasculares

HbA1c y estimación de la media de glucemia

Basados en dos estudios internacionales que buscaban evaluar la correlación entre los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucemia, la American Diabetes Association (ADA) y la American Association for Clinical Chemistry determinaron que la correlación encontrada en los estudios (r 0,92) era lo suficientemente fuerte para reportar el resultado de la HbA1c con una cifra del promedio de glucemia estimado²³. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la HbA1c puede sub o sobre estimar la media de glucemia, debido a factores que pueden alterar los resultados (v. g. variabilidad de medida

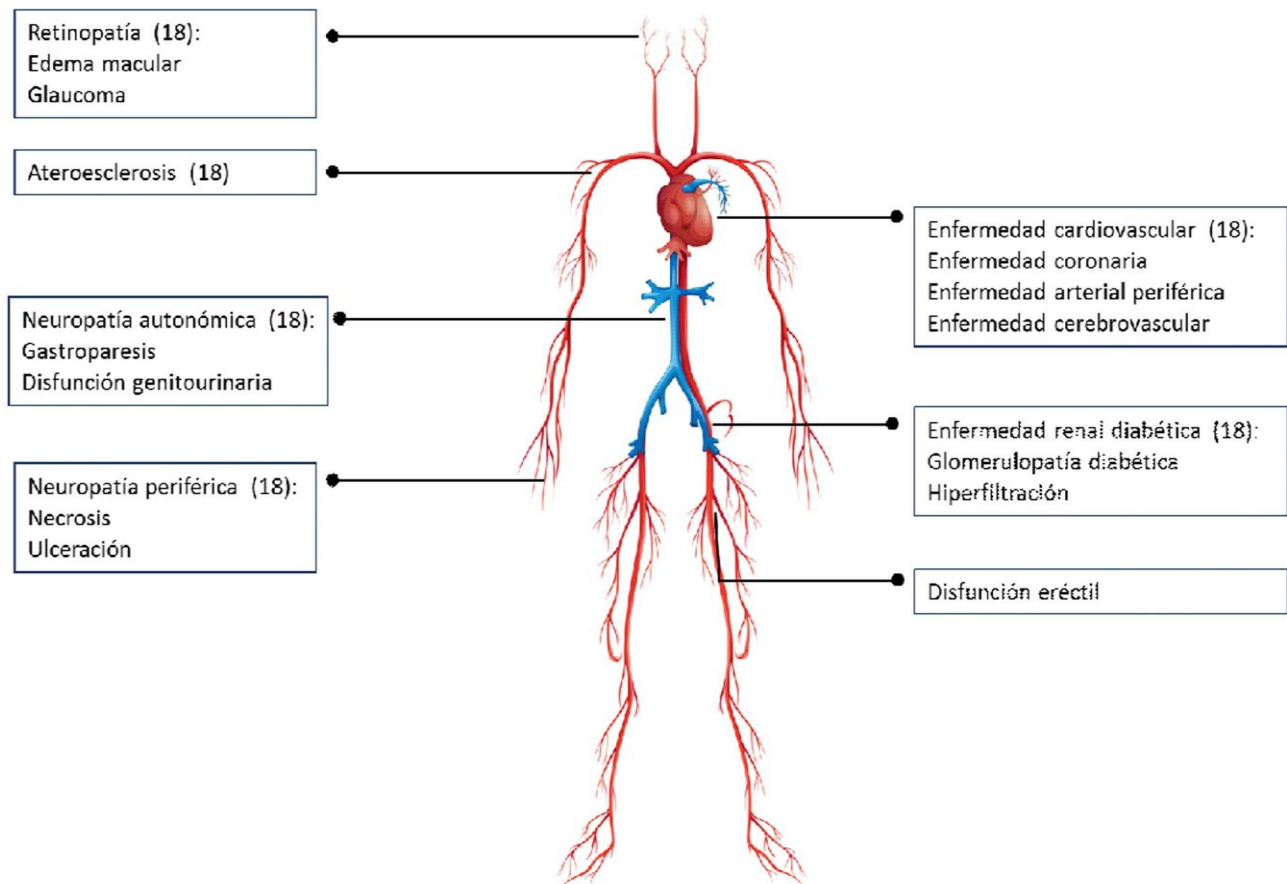


Figura 1. Manifestaciones micro y macrovasculares de la diabetes *mellitus* tipo 2. Fuente: elaboración propia. Imagen tomada de vectorstock.com/1855392

intra e interlaboratorio, la duración de la exposición del eritrocito a la glucosa, y el efecto de patologías frecuentes en los diabéticos como la enfermedad renal crónica y anemias).

Metas de HbA1c

A pesar de sus limitaciones (por ejemplo, no detecta o discrimina los enfermos que hacen picos posprandiales, los cuales generan mayor daño endotelial), se acepta que la HbA1c refleja la glucemia promedio de los últimos tres meses y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes^{18,24}.

La valoración de los niveles de HbA1c debe realizarse de manera individualizada de acuerdo con las características del paciente y los factores no glucémicos que pueden afectar la HbA1c. Además de esta medición, el clínico debe apoyarse en datos clínicos e idealmente monitoreo de la glucemia para optimizar su manejo médico^{25,26}. Según los *Estándares de Atención Médica en la Diabetes*, publicados en 2018 por la American Diabetes Association (ADA), las recomendaciones para la medición y las metas de HbA1c son las siguientes:

- Dos veces al año en pacientes con DT2 con glucemia estable y dentro de las metas de tratamiento²⁵.
- Aproximadamente cada 3 meses en los pacientes con modificaciones de tratamiento o que no hayan alcanzado las metas de tratamiento²⁵.
- Los pacientes inestables o con manejo intensivo pueden requerir pruebas con una frecuencia mayor a cada 3 meses, recordando que la HbA1c no detecta variaciones glucémicas que son las más vasculo-tóxicas²⁵.
- Una meta razonable de HbA1c es 7,5- 8%; exceptuando en embarazadas, que es 7%. Metas más estrictas de HbA1c (6,5%) en algunos casos²⁵.

Si bien la ADA propone rangos óptimos de HbA1c, es necesario individualizar las metas para

cada paciente, teniendo en cuenta sus preferencias, y siempre con el fin de evitar la hipoglucemia y cualquier otro efecto adverso relacionado con el tratamiento¹. El control glucémico intensivo tiene un papel importante en la prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 1 y con tipo 2 recién diagnosticada. Sin embargo, en la enfermedad avanzada no es beneficioso y podría ser potencialmente deletéreo²². Así, pacientes con diabetes de larga data, historia conocida de hipoglucemia o aterosclerosis avanzada, o pacientes ancianos o con fragilidad, pueden beneficiarse de metas menos agresivas²⁷.

Existe evidencia sobre el daño endotelial producido por la hipoglucemia, la cual aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo) y biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y las interleucinas 6 y 8; favorece la agregación plaquetaria, la producción del factor VIII, el factor de Von Willebrand y los procesos implicados en la aterotrombosis; potencia la vasoconstricción y la producción de endotelina, y de forma aguda potencia la respuesta simpático-adrenérgica con aumento de la incidencia de arritmias y muerte cardíaca súbita^{28,29}.

Estrategias farmacológicas para el control glucémico y sus efectos sobre los desenlaces vasculares

Como se ha descrito en apartados anteriores, los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad vascular, y en consecuencia, actualmente se recomienda en la práctica clínica la estratificación del riesgo para la prevención de dichos eventos³⁰. Se considera que el control glucémico debe ser multifactorial e individualizado con intervención en el estilo de vida, manejo terapéutico de la tensión arterial, lípidos, antitrombóticos y control glucémico^{27,31,32}. En la **tabla 2** se presenta un resumen de las principales estrategias farmacológicas.

En los últimos años los entes reguladores como la FDA de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han exigido estudios que demuestren la seguridad cardiovascular de los nuevos medicamentos de control glucémico²⁷. Se describe a continuación la evidencia disponible sobre el impacto vascular de los fármacos para el control glucémico, por clase farmacológica, des-

Tabla 2. Comparación entre las diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2.

Clase farmacológica	Fármaco para control glucémico	Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace primario	n	Estado cardiovascular	Media de seguimiento (años)
Biguanidas	Metformina	UKPDS (análisis de subgrupo UKPDS34)	Control intensivo de la glucosa en la sangre con metformina (glucosa en ayuno por debajo de 6 mmol / L)	Terapia convencional	Mortalidad por todas las causas	17704	Tiempo hasta el primer desenlace clínico relacionado con la diabetes (muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, infarto de miocardio mortal o no mortal, angina, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación [para al menos un dígito], hemorragia vítrea, retinopatía que requiera fotocoagulación, ceguera en un ojo o extracción de cataratas), muerte relacionada con la diabetes y mortalidad por todas las causas.	10.7
Tiazolidinedionas	Pioglitazone	PROactive	Pioglitazone		Muerte, IM, stroke, SCA, intervención vascular, amputación	5238	Enfermedad macrovascular	2.9
	Rosiglitazone	RECORD	Adición de Rosiglitazone a metformina o sulfonilurea	Combinación de metformina y sulfonilurea	Muerte CV, IM, hospitalización cardiovascular	4447	Exclusión en presencia o historia de falla cardíaca. 5-20% enfermedad cardíaca isquémica	5.5
Insulinas	Insulin glargine	ORIGIN	Insulin glargine	Terapia convencional	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	12537	Factores de riesgo CV (angina reciente, stroke, IM o revascularización)	6.2
	Insulin degludec	DEVOTE	Insulin degludec	Insulina glargine	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	7637	ECV o enfermedad renal o riesgo CV en >= 60 años	1.9
Sulfonilureas	Sulfonilureas	Meta-análisis	Sulfonilureas de primera y segunda generación como un grupo	Placebo/no intervención o otras terapias hipoglucemiantes	Mortalidad por todas las causas, muerte CV, IM o evento cerebrovascular			
Inhibidores SGLT2	Empaglifozina	EMPA-REG OUTCOME	Adición de empaglifozina (10 mg y 25 mg)	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	7000	ECV o alto riesgo cardiovascular	3.1
	Canaglifozina	CANVAS program	Canaglifozina (100 mg y 300 mg)	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	10142	ECV preexistente o alto riesgo cardiovascular	1.5
Inhibidores DPP-4	Sitagliptina	TECOS	Adición de sitagliptina	Placebo	Muerte CV, IM, angina inestable o ACV	14724	ECV preexistente	3
	Saxagliptina	SAVOR-TIMI 53	Adición de saxagliptina	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	18206	ECV o alto riesgo cardiovascular	2.1
	Alogliptina	EXAMINE	Adición de alogliptina	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	5380	Síndrome coronario agudo (15-90) días antes	1.5
Agonistas del receptor GLP-1	Liraglutide	LEADER	Liraglutide	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	9340	ECV o enfermedad vascular, falla cardíaca o renal en >=50 años o alto riesgo CV en >=60 años	3.8
	Semaglutide	SUSTAIN-6	Semaglutide (0.5 mg y 1.0 mg)	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	3299	ECV preexistente en >=50 años o pre ECV en >=60 años	1.9
	Exenatide	EXSCEL	Exenatide una vez por semana	Placebo	Muerte CV, IM o evento cerebrovascular	14752	73.1% con ECV previa	3.2
	Lixisenatide	ELIXA	Adición de lixisenatide	Placebo	Muerte CV, IM, angina inestable o evento cerebrovascular	6076	SCA (<=180) días antes	2.1

CV cardiovascular. ECV Enfermedad cardiovascular. ERC Enfermedad renal crónica. SCA Síndrome coronario agudo. IM Infarto de miocardio. Terapia convencional: modificación del estilo de vida y/o metformina y/o sulfonilurea.

tacando los estudios que respaldan la seguridad vascular y su ubicación en las guías de tratamiento actual.

Biguanidas

Son moléculas hipoglicemiantes orales, y la metformina hace parte de este grupo farmacológico. Este fármaco es la medicación oral más recetada en el mundo para el manejo de la DT2, debido a que tiene un buen perfil de seguridad, incluso entre pacientes con insuficiencia renal³³. La combinación temprana con otros fármacos se debe considerar de forma individualizada para lograr un buen control glucémico, reducción del riesgo cardiovascular y protección renal^{1,30}. Si la metformina no está contraindicada y se tolera, debe continuarse cuando se usa en combinación con otros agentes, incluida la insulina²⁵.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son otro hipoglicemiante oral muy importante y muy eficaz en el control glucémico. Estas moléculas estimulan la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas y reducen la glucosa plasmática en ayunas de 36 a 72 mg/dl y los niveles de HbA1c en 1 a 2%⁹. Las sulfonilureas disponibles se asocian variablemente con eventos de hipoglucemia moderada y grave (20-40% y 1-7% respectivamente). También alteran el preconditionamiento isquémico, lo cual las contraindica en pacientes con enfermedad coronaria (excepto la gliclazida).

Tiazolidinedionas

Estas moléculas son hipoglicemiantes orales que originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes³⁴. Los receptores tipo PPAR gamma (PPAR γ) se expresan principalmente en adipocitos, músculo e hígado, y participan en el metabolismo de la glucosa y los lípidos; y es a través de estos receptores que las tiazolidinedionas ejercen su efecto pleiotrópico³⁴. La acción de las tiazolidinedionas se centra en estimular la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo por su capacidad de activar el receptor activado por el factor de proliferación de peroxisomas.

Inhibidores DPP-4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) son análogos de estos péptidos y actúan inhibiendo la enzima DPP-4. Su mecanismo de acción es de tipo incretina, el cual inhibe la degradación de la proteasa por DPP4, lo que prolonga la vida media y la actividad biológica de GLP-1, aumenta la secreción fisiológica de insulina y suprime la liberación de glucagón, con efectos moderados de reducción de la glucosa²⁷. Estas moléculas están indicadas en monoterapia o en terapia combinada en situaciones especiales, tales como intolerancia a metformina, enfermedad renal crónica (TFG menor de 30 ml/minuto), insuficiencia hepática leve a moderada, entre otros³⁵.

Inhibidores SGLT-2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) están involucrados en el primer paso en la reabsorción de la glucosa de la orina, con el transporte de glucosa desde los túbulos a los capilares peritubulares a través de las células epiteliales tubulares. La glucosuria inducida por el inhibidor del cotransportador 2 de sodio glucosa promueve una leve diuresis y pérdida de calorías, lo que lleva a modestas reducciones en el peso corporal. Reducción significativa en la presión arterial, especialmente en la sistólica, así como efectos favorables sobre la rigidez arterial, posibles factores determinantes de los resultados positivos para los pacientes con DT2³⁶.

Insulina

La insulina es un fármaco utilizado por más del 30% de los pacientes con diabetes en el mundo²², y en la práctica clínica se ha considerado como un componente esencial de la estrategia de tratamiento para los pacientes que no logran objetivos glucémicos con otras terapias³³.

La glargina es la insulina más comúnmente utilizada a nivel mundial por su seguridad cardiovascular en personas con DT2 con o sin eventos cardiovasculares previos. La evidencia sugiere que en pacientes con glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glu-

cosa o DT2, y riesgo cardiovascular, seguidos durante 7 años, la comparación de insulina glargina versus terapia convencional (modificación del estilo de vida y/o metformina y/o sulfonilurea) no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados compuestos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, ni en el compuesto extendido que incluyó revascularización y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca^{22,37}. Por su parte, la insulina degludec es un análogo de insulina basal de acción prolongada que se administra una vez al día. El ensayo clínico DEVOTE muestra la seguridad cardiovascular de insulina degludec versus un comparador activo (insulina glargina), cada uno agregado a la terapia convencional³⁸. El desenlace primario (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte cardiovascular) se produjo en el 8,5% de los pacientes tratados con degludec y en el 9,3% de los pacientes tratados con glargina (RR 0,91; p no significativo), lo cual no demuestra inferioridad. Sin embargo, con respecto al desenlace secundario, los pacientes tratados con degludec experimentaron tasas significativamente menores de hipoglucemia severa en comparación con el grupo de glargina U100 (p<0,001)³⁹.

Agonistas GLP1

El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), secretado por células L entero-endocrinas, posterior a la ingesta de alimentos, aumenta la secreción de insulina. Los agonistas del receptor del péptido 1 de tipo glucagón, también conocidos como agonistas del receptor GLP-1 o miméticos de incretina, aumentan la secreción de insulina dependiendo de la concentración de glucosa y generan una inhibición de la secreción de glucagón, con efectos duraderos sobre las células beta pancreáticas. La expresión del receptor para GLP-1 en el endotelio vascular y en las células del músculo liso tiene un impacto favorable demostrado a nivel cardiovascular, peso corporal, presión arterial, función endotelial y lipoproteínas de baja densidad.

La evidencia sugiere que los agonistas GLP-1 mejoran el control glucémico y reducen el peso corporal en comparación con el placebo, con un perfil de tolerancia gastrointestinal similar entre ellos.

Cuando se compararon los agentes de acción prolongada (semaglutida, dulaglutida, liraglutida y exenatida una vez a la semana) con los de acción corta (exenatida dos veces al día y lixisenatida), aquellos fueron superiores para reducir los niveles de HbA1c y de glucemia en ayunas⁴⁰. El uso de liraglutida se recomienda en pacientes con intolerancia a la metformina, o adicionado a esta misma para reducir los eventos cardiovasculares adversos mayores como infarto no fatal, ataque cerebrovascular no fatal, mortalidad cardiovascular en población con enfermedad aterosclerótica establecida y filtración glomerular mayor a 15 cc/min^{25,30}.

Discusión

El efecto de un buen control glucémico, sobre los resultados clínicos, específicamente en la progresión de la enfermedad renal diabética, ha sido objetivo de múltiples estudios a gran escala, tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2.

La principal evidencia del buen control glucémico en pacientes diabéticos tipo 1 es The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ensayo clínico controlado aleatorizado con 1441 pacientes, que comparó el control glucémico intensivo (objetivo de HbA1c menor de 6,0%) versus el control glucémico convencional con insulina, con un seguimiento promedio de 6,5 años. El promedio de HbA1c fue de 7,3% para el grupo de control intensivo versus 9,1% para el grupo de control convencional (casi 2% de diferencia), y demostró asociación del control glucémico intensivo con disminución del 54% en la progresión de la nefropatía⁴¹. Posteriormente, el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), que continuó el seguimiento de la cohorte del DCCT (1375 pacientes con seguimiento a 4 años), también demostró el beneficio del control glucémico estricto sobre la microvasculatura⁴².

Los datos disponibles en pacientes con diabetes tipo 2 incluyen el Kumamoto Study⁴³ y el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁴⁴, que confirmaron los hallazgos descritos y su persistencia a largo plazo. El estudio United Kingdom Prospective

Diabetes Study (UKPDS), en donde la HbA1C era 0,9% más baja en el grupo con tratamiento intensivo que en aquel con terapia convencional, concluyó tras 10 años de seguimiento que había una reducción de 25% en las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo, y que por cada 1% de reducción en la HbA1C, había un 21% de reducción en el riesgo de cualquier desenlace primario de la diabetes o de muerte, un 37% de reducción en las complicaciones microvasculares y un 14% de reducción en el riesgo de infarto de miocardio^{45,46}. Es importante mencionar que en este estudio el promedio de diagnóstico de la diabetes no fue mayor a un año; es decir, el daño vascular y/o memoria metabólica no estaba aún instaurado, acorde a estudios que sugieren la necesidad de un tratamiento activo muy temprano para reducir al mínimo las complicaciones diabéticas a largo plazo⁴⁷.

Tres grandes estudios clínicos con la participación de aproximadamente 25.000 pacientes evaluaron el potencial efecto benéfico del control glucémico intensivo en pacientes diabéticos tipo 2. Los estudios Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)⁴⁸, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)⁴⁹ y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)⁵⁰ mostraron que niveles bajos de HbA1c se asociaron con un inicio tardío o disminución de la progresión de algunas complicaciones microvasculares. Debe tenerse en cuenta que los pacientes de estos estudios llevaban varios años de diagnóstico de diabetes, con daño vascular y memoria metabólica ya instaurada. Además, se debe considerar el riesgo de hipoglucemia y la necesidad de polifarmacia para alcanzar esas metas glucémicas, por lo que estos estudios soportan la recomendación de ajustar las metas de HbA1c de manera individualizada.

La evidencia disponible plantea dudas sobre el impacto de la metformina en la enfermedad vascular. Los beneficios cardiovasculares de la metformina proceden principalmente del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el que se asignaron de manera aleatoria sulfonilureas o insulina, versus terapia convencional en 3867 pacientes con DT2 recientemente diagnosticada. La terapia intensiva con

metformina fue asignada a 342 individuos con sobrepeso (con más del 120% del peso corporal ideal), mientras 411 recibieron medidas dietéticas convencionales. El análisis de este subgrupo de pacientes mostró en el grupo tratado con metformina reducción de muertes relacionadas con la diabetes, mortalidad general e infarto de miocardio no fatal de 42% ($p=0,017$), 36% ($p=0,011$) y 39% ($P=0,01$) respectivamente. Estos efectos protectores de la metformina se observaron aun en los 10 años de seguimiento de los pacientes, pese a lograr metas de HbA1c en todos los brazos de tratamiento⁹.

Aunque los resultados del UKPDS favorecen la metformina, el poder estadístico de este ensayo es limitado. En metaanálisis recientes que incluyen el UKPDS, todos los resultados, con la excepción del ataque cerebrovascular, favorecieron la metformina, pero ninguno alcanzó significación estadística⁵¹. Los ensayos clínicos desarrollados hasta la fecha no demostraron la capacidad de la metformina para modificar los resultados vasculares clínicamente relevantes, y además confirmaron un aumento del riesgo cardiovascular y mortalidad de la adición de metformina a sulfonilureas versus sulfonilurea sola (HR 1,60; IC 95%, 1,02-2,52)⁹.

Respecto a la evaluación de la seguridad de los inhibidores DPP4 y su eficacia en pacientes con DT2, en los últimos años se han realizado tres ensayos clínicos que evaluaron los resultados cardiovasculares: con saxagliptina (SAVOR-TIMI 53)^{52,53}, con alogliptina (EXAMINE)⁵⁴ y con sitagliptina (TECOS)⁵⁵. Todos estos determinaron la no inferioridad estadística comparados con placebo para el resultado combinado de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no fatal)²⁷. Por otro lado, metanálisis recientes y el ensayo clínico SAVOR-TIMI 53 reportan que el uso de saxagliptina aumentó las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca un 27% y redujo la albuminuria progresiva independientemente de la función renal inicial⁵². Aunque el EXAMINE no reportó diferencias significativas en falla cardíaca con el uso de alogliptina versus placebo, análisis *post hoc* mostraron que aumentó la incidencia de esta patología en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca en el momento de la aleatorización (RR 1,76, IC 95%,

1,07-2,90). Los hallazgos descritos han dado lugar a advertencias regulatorias para saxagliptina y alogliptina⁵⁶. Entre los pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular establecida, la sitagliptina adicionada a la terapia convencional no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca (incluso después del ajuste para la insuficiencia cardíaca preexistente) u otros eventos adversos^{9,55}.

Los datos descritos sugieren que el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca no es un efecto de clase de los inhibidores de la DPP-4^{9,57}, con evidencia además de superioridad de estos fármacos en comparación con las sulfonilureas respecto a la admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca. Del mismo modo, los ensayos clínicos con inhibidores DPP4 reportaron no encontrar diferencias significativas en los desenlaces microvasculares²⁷; es decir, mejoran la cifras glucémicas pero no han demostrado impactar desenlaces. Las recomendaciones más recientes sobre los inhibidores DPP4 los consideran opciones razonables y seguras para lograr el control glucémico³⁰, de preferencia para pacientes que no son aptos para un inhibidor SGLT2 o un agonista de receptor de GLP-1, así como en todos los estadios de la enfermedad renal crónica incluyendo pacientes en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal)¹.

En el estudio EMPAREG OUTCOME⁵ se evidenció que la empagliflozina (inhibidores SGLT-2), comparada con placebo, mostraba una reducción significativa en el desenlace primario compuesto (HR 0,86; IC95% 0,74-0,99), así como en la muerte cardiovascular (HR 0,62; IC95% 0,49-0,77), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR 0,65; IC95% 0,50-0,85) y mortalidad por cualquier causa (HR 0,68; IC95% 0,57-0,82). Este estudio fue el primero con adecuado poder estadístico que mostró reducción del riesgo cardiovascular con el empleo de un nuevo antidiabético. En el programa CANVAS que integró datos de dos ensayos clínicos con un total de 10.142 participantes con DT2 y alto riesgo cardiovascular, se evidenció que el desenlace compuesto por mortalidad por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no mortal fue menos frecuente en pacien-

tes tratados con canagliflozina que con placebo (HR 0,86, IC 95% 0,75 - 0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad; $P = 0,02$ para superioridad)⁵⁸.

En cuanto al impacto renal de los inhibidores SGLT2, se observó que la aparición o progresión de nefropatía se redujo significativamente en un 39% con empagliflozina, la duplicación de la creatinina sérica se redujo en un 44%, y la combinación de nefropatía incidental o progresión y muerte cardiovascular se redujo en 39%⁵⁹. También se observó un posible beneficio de la canagliflozina con respecto a la progresión de la albuminuria (HR 0,73, IC95% 0,67-0,79) y en el resultado compuesto por una reducción sostenida del 40% en la tasa de filtración glomerular estimada, la necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causas renales (HR 0,60, IC 95% 0,47-0,77)⁵⁸. También, se han observado resultados similares con la dapagliflozina, es decir, también puede tener efectos nefroprotectores (disminución en los desenlaces renales). En Colombia, actualmente, este medicamento se recomienda para pacientes con una TFG estimada mayor de 60 ml/min/1,73 m⁶⁰.

Las recomendaciones de la ADA (2018) incluyen el uso de empagliflozina en combinación con metformina, en pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, con el fin de reducir los eventos cardiovasculares adversos mayores y la mortalidad cardiovascular, de acuerdo con las características del paciente²⁵. La empagliflozina está aprobada en la actualidad para uso en pacientes con TFG mayor de 45 cc/min. No se recomienda en pacientes diabéticos tipo 2 con TFG más bajas.

A la fecha existen cuatro estudios de seguridad cardiovascular con agonistas del receptor GLP: ELIXA (con lixisenatida), LEADER (con liraglutida), SUSTAIN-6 (con semaglutida) y EXSCCEL (con Exenatide). Respecto a los desenlaces vasculares, los hallazgos de metaanálisis describen una reducción significativa del riesgo de muerte por todas las causas versus el grupo control (RR 0,888; IC 0,804-0,979; $p=0,018$) y del riesgo de muerte cardiovascular (RR 0,858; IC 0,757-0,973; $p=0,017$). Se reportó también que los agonistas GLP1 no afectaron el riesgo

de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, retinopatía y nefropatía (RR 0,866; IC: 0,625 a 1,199; $p=0,385$)⁶¹.

En el estudio EXSCEL, que evaluó los efectos cardiovasculares del tratamiento con exenatida en pacientes con DT2 y que incluyó 14.752 pacientes, se encontró un HR de 0,91 (IC95% 0,83-1,00) para el desenlace compuesto por aparición de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no mortal. Así, las tasas de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio fatal o no fatal, ataque cerebrovascular fatal o no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por síndrome coronario agudo, y la incidencia de pancreatitis aguda, cáncer de páncreas, carcinoma medular de tiroides y eventos adversos graves no fue diferente entre exenatida y placebo⁶².

A partir del estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Results (LEADER) se determinaron los resultados renales secundarios de la liraglutida comparada con placebo, encontrando un HR de 0,78 (IC95% 0,67-0,92; $p = 0,003$) para el desenlace compuesto por macroalbuminuria persistente de inicio reciente, duplicación persistente del nivel de creatinina sérica, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por enfermedad renal. Este resultado está relacionado principalmente por la reducción de la macroalbuminuria persistente, que se produjo en un menor número de participantes en el grupo tratado con liraglutida (HR 0,74, IC95% 0,60-0,91; $P = 0,004$).

En el ensayo LEADER con inclusión de pacientes con alto riesgo cardiovascular, la liraglutida redujo significativamente la ocurrencia de los eventos cardiovasculares adversos mayores en 13%, la muerte cardiovascular en 22% y la mortalidad por todas las causas en 15%, sin efectos significativos sobre el infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los beneficios cardiovasculares de liraglutida se observaron mucho más temprano en comparación con los ensayos clásicos de control glucémico en diabetes (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], UKPDS).

Conclusiones

Dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con DT2, se encuentran las relacionadas con daño vascular, en especial enfermedad cardiovascular y compromiso renal. En este contexto, el tratamiento farmacológico de la diabetes *mellitus* se ha enfocado en encontrar medicamentos que reduzcan de manera significativa los eventos cardiovasculares y que al mismo tiempo retrasen la aparición de nefropatía o su progresión. Las tiazolidinedionas, los inhibidores de DPP4 (alogliptina, saxagliptina y sitagliptina), la insulina glargina y degludec han demostrado seguridad cardiovascular, pero no beneficio cardiovascular incremental en pacientes con DT2 que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En los últimos años, se han realizado grandes ensayos clínicos controlados aleatorizados que han reportado disminución estadísticamente significativa en los eventos cardiovasculares, en general para los inhibidores SGLT2 (empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina) y para algunos agonistas GLP-1 (liraglutida, semaglutida y dulaglutida) en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El riesgo de hipoglucemia de estos medicamentos es bajo y cuentan con un adecuado perfil de seguridad.

Finalmente, es importante mencionar la reducción de la aparición o progresión de la enfermedad renal diabética con estos medicamentos, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 con HbA1c mayor que 7% pero menor que 8%. Dado que el empeoramiento de la enfermedad renal diabética es un factor de riesgo importante para una amplia gama de complicaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluida la insuficiencia cardíaca, el uso adecuado de estos fármacos podría contribuir a cerrar aún más la brecha de pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes.

Así, para pacientes con DT2 que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se recomienda incorporar un agente con fuerte evidencia de reducción del riesgo cardiovascular al tratamiento con

metformina, especialmente aquellos con beneficio comprobado tanto en eventos cardiovasculares adversos importantes como en muerte cardiovascular, después de considerar de manera individual las características y preferencias del paciente. Sin embargo, es importante tener presente que el eje fundamental en el manejo del enfermo diabético es el logro de cambios persistentes en el estilo de vida.

Agradecimientos

Este estudio recibió financiamiento de Novo Nordisk Colombia, que apoyó el desarrollo de la idea y la generación de contacto entre los autores. Los autores manifiestan que mantuvieron independencia intelectual durante la realización del mismo.

Agradecemos también a Pieralessandro Lasalvia y Laura van der Werf por el apoyo durante el proceso editorial.

Conflictos de intereses

El Dr. Castillo informa haber recibido honorarios de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk, Bayer, Pfizer, Sanofi, Abbott, Novartis, Amgen y Merck. Estos honorarios no estuvieron relacionados con la realización de este trabajo. La Dra. Ibatá Bernal informa haber recibido honorarios de Novartis, Astellas, AbbVie y Abbott no relacionados con la realización de este trabajo. La Dra. Martínez Rojas informa de subvenciones de Novonordisk, durante la realización del estudio; honorarios Novartis, Astellas, Abbvie y Abbott, fuera del trabajo presentado. La Dra. Gómez ha sido oradora para Novonordisk, Medtronic, Abbott, Boehringer, Astrazeneca y mSD. El Dr. Rico Fontalvo, el Dr. Ramírez Rincón, el Dr. Melgarejo Rojas, el Dr. Lopera y el Dr. Rico Fontalvo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

A continuación, se encuentra la descripción de las contribuciones de cada autor:

Contribuciones sustanciales durante las fases de concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos: John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal.

Redacción y revisión del documento de manera crítica: John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal.

Aprobación de la versión final del manuscrito: John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal.

Referencias

1. Scherthauer G, Lehmann R, Prázný M, et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: Recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):137. <https://doi:10.1186/s12933-017-0622-7>
2. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57. <https://doi:10.1186/1758-5996-5-57>
3. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537-547. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(16\)30010-9](https://doi:10.1016/S2213-8587(16)30010-9)
4. IDF. IDF diabetes atlas - 2017 Atlas. IDF Diabetes Atlas.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
6. CDCP. National estimates and general information on diabetes and prediabetes in the US. http://www.caldiabetes.org/content_display/cfm?FontSize=Norm562&CategoriesID=31. Published online 2011. http://ndep.nih.gov/media/fs_gensnapshot.pdf
7. Vrsalovic M, Vu?ur K. Diabetes, renal dysfunction, inflammation, and anemia: the deadly quartet in peripheral artery disease. *Endocr Oncol Metab*. 2016;2(1):82-87. <https://doi:10.21040/eom/2016.2.9>
8. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(06\)68967-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(06)68967-8)
9. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 34(31):2436-2443.
10. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
11. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *Jama*. 2015;314(1):52-60.
12. Tejada García J, Redondo Robles L. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes. *Av en Diabetol*. 2010;26(6):397-402. [https://doi:10.1016/S1134-3230\(10\)66003-6](https://doi:10.1016/S1134-3230(10)66003-6)
13. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(1):S37-S47. <https://doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.014>
14. Vásquez EM, Burbano Á, Ibáñez CI, et al. Panel nacional de expertos sobre la atención de la cardiomiopatía diabética. *Rev la ALAD*. 2016;6(4):170-180. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=120221110&site=ehost-live>
15. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(6):602-610. <https://doi:10.1001/jama.2016.10924>
16. Van Dieren S, Beulens JWJ, Van Der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(SUPPL. 1):S3-8. <https://doi:10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a>
17. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):208-230. <https://doi:10.1093/ndt/gfy407>
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321(7258):405-412. <https://doi:10.1136/bmj.321.7258.405>
19. Hamish M, Gohel MS, Davies AH. Peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Br J Hosp Med*. 2008;69(10):570-574. <https://doi:10.12968/hmed.2008.69.10.31316>
20. Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):287-291. <https://doi:10.1002/clc.22657>
21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(5):404.e1-404.e59. <https://doi:10.1016/j.recesp.2019.11.024>
22. Alvarez CA, Lingvay I, Vuylsteke V, Koffarnus RL, Mcguire DK. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: Complication of the disease or of antihyperglycemic medications. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):145-161. <https://doi:10.1002/cpt.143>

23. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Paz JM, Camiña F. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2009;32(1):1473-1478. <https://doi:10.2337/dc08-1214>
24. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-1096. <https://doi:10.2337/dc09-1941>
25. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S7-S12. <https://doi:10.2337/dc19-S001>
26. Conlin PR, Colburn J, Aron D, Pries RM, Tschanz MP, Pogach L. Synopsis of the 2017 U.S. Department of veterans affairs/ U.S. Department of defense clinical practice guideline: Management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):655-663. <https://doi:10.7326/M17-1362>
27. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Rydén L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):391-402. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(17\)30033-5](https://doi:10.1016/S2213-8587(17)30033-5)
28. Rana OA, Byrne CD, Greaves K. Intensive glucose control and hypoglycaemia: A new cardiovascular risk factor? *Heart*. 2014;100(1):21-27. <https://doi:10.1136/heartjnl-2013-303871>
29. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: Is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(5):353-363. <https://doi:10.1002/dmrr.865>
30. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: A position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):53. <https://doi:10.1186/s13098-017-0251-z>
31. Graham I, Ata D, Borch-Johnsen K, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Ending). Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2008;4(4):90-107. <https://doi:10.20996/1819-6446-2008-4-4-90-107>
32. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-1803. <https://doi:10.2337/dci15-0012>
33. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(24):2668-2675. <https://doi:10.1001/jama.2014.15298>
34. Carlos A. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Rev Endocrinol y Nutr Abril-Junio*. 2002;10(2):69-76. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251997000600014
35. Agudelo-Zapata Y, Burgos-Cárdenas ÁJ, Díaz-Martínez ÁJ, Pinilla-Roa AE. Dipeptidil dipeptidase-IV inhibidores: From the theory to the practice. *Rev Fac Med*. 2015;63(2):259-270. <https://doi:10.15446/revfacmed.v63n2.48820>
36. Arocha Rodulfo JI, Amair P, Marantes D, Navas Blanco T. El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa y drogas de acción renal en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med interna*. 2016;32(2):78-88. [%22es%22, %22es%22]
37. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. <https://doi:10.1056/NEJMoa1203858>
38. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) – DEVOTE 1. *Am Heart J*. 2016;179:175-183. <https://doi:10.1016/j.ahj.2016.06.004>
39. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-732. <https://doi:10.1056/NEJMoa1615692>
40. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(4):524-536. <https://doi:10.1111/dom.12849>
41. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. <https://doi:10.1056/NEJM199309303291401>
42. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):704-705. [https://doi:10.1016/s0002-9394\(00\)00453-0](https://doi:10.1016/s0002-9394(00)00453-0)

43. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103-117. [https://doi:10.1016/0168-8227\(95\)01064-K](https://doi:10.1016/0168-8227(95)01064-K)
44. Lund SS, Rossing P, Vaag AA. Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [1]. *N Engl J Med.* 2009;360(4):416-418. <https://doi:10.1056/NEJMc082275>
45. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
46. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
47. Ceriello A. La “memoria metabólica” inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Española Cardiol Supl.* 2008;8(3):12C-18C. [https://doi:10.1016/s1131-3587\(08\)73550-7](https://doi:10.1016/s1131-3587(08)73550-7)
48. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA. Erratum: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial (The Lancet (2010) 376 (419-430)). *Lancet.* 2010;376(9751):1466. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)61995-2](https://doi:10.1016/S0140-6736(10)61995-2)
49. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *J Vasc Surg.* 2008;48(3):770. <https://doi:10.1016/j.jvs.2008.07.045>
50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139. <https://doi:10.1056/NEJMoa0808431>
51. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1620-1629. <https://doi:10.1007/s00125-017-4337-9>
52. Kalra S, Gupta Y, Baruah MP, Gupta A. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes care* 2015;38:696-705. *Diabetes Care.* 2015;38(6):e88-e89. <https://doi:10.2337/dc15-0006>
53. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326. <https://doi:10.1056/NEJMoa1307684>
54. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
55. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2304-2310. <https://doi:10.2337/dc16-1415>
56. Sattar N, Petrie MC, Zinman B, Januzzi JL. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2646-2656. <https://doi:10.1016/j.jacc.2017.04.014>
57. Kankanala SR, Syed R, Gong Q, Ren B, Rao X, Zhong J. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Recent evidence on heart failure. *Am J Transl Res.* 2016;8(5):2450-2458.
58. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2018;130(2):149-153. <https://doi:10.1080/00325481.2018.1423852>
59. Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;228:352-358. <https://doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.181>
60. Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(3):92-102. <https://doi:10.1177/2042018815575273>
61. Gargiulo P, Savarese G, D’Amore C, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1081-1088. <https://doi:10.1016/j.numecd.2017.09.006>
62. Wong C, Fisher M. Inconclusive effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Pract Diabetes.* 2017;34(9):302-303. <https://doi:10.1002/pdi.2140>