

Consideraciones sobre el efecto cardiovascular de algunos antidiabéticos orales

Dra. Alicia García Pérez , MSc. Dra. Melva Zayas González  y Dra. Dailenis Gómez Cavada

Departamento Básico-Clínico, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 2 de diciembre de 2019
Aceptado: 9 de enero de 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

DM: diabetes mellitus
ECV: enfermedad cerebrovascular
HbA1c: hemoglobina glicosilada
IAM: infarto agudo de miocardio
MACE: siglas en inglés de eventos cardiovasculares graves

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un elevado riesgo cardiovascular, dadas las proporciones epidémicas a las que está llegando; las guías de tratamiento ponen de relieve la necesidad de prevenir y reducir las complicaciones cardiovasculares y mejorar el control glucémico, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad. Los fármacos que disminuyen o regulan la glucosa se han incrementado en los últimos años y, a consecuencia de ello, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se ha vuelto cada vez más complejo y cambiante; por tanto, es importante conocer los diferentes medicamentos que existen hoy para el tratamiento de la diabetes mellitus y sus efectos, tanto positivos como negativos, a nivel cardiovascular. Las actuales recomendaciones hacen hincapié en la individualización de los objetivos glucémicos.


Palabras clave: Diabetes mellitus, antihiperglucemiantes, riesgo cardiovascular

Considerations on the cardiovascular effect of some oral antidiabetics

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is associated to high cardiovascular risk. Given the epidemic proportions it is reaching, treatment guidelines emphasize the need of preventing and reducing major adverse cardiovascular events as well as improving glycemic control, especially in the early stages of the disease. The drugs that decrease or regulate glucose have increased in recent years and, as a result, the treatment of type 2 diabetes mellitus has become increasingly changing and complex; therefore, it is important to know the different drugs that exist nowadays for the treatment of diabetes mellitus and their effects, both positive and negative, at a cardiovascular level. The current recommendations emphasize the individualization of glycemic targets.

Keywords: Diabetes mellitus, Antihyperglycemic agents, Cardiovascular risk

 A García Pérez
Universidad de Ciencias Médicas,
Departamento de Farmacología,
Carretera Acueducto y Circunvalación.
Santa Clara, Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico:
aliciagp@infomed.sld.cu

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. En 2010, para la Organización Mundial de la Salud (OMS) representó el 31% de todas las muertes registradas en el mundo. Las principales enfermedades asociadas a muerte cardiovascular son hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular (ECV). Otros factores de riesgo cardiovascular son dislipidemia, obesidad, sedentarismo y tabaquismo, además de los factores genéticos¹, así como la diabetes mellitus

(DM), que se asocia con mayor riesgo de falla cardíaca, enfermedad cardíaca hipertensiva y con aumento de dos veces la mortalidad en hombres y tres en mujeres comparado con no diabéticos, de ahí que se le considera como un equivalente de enfermedad cardiovascular².

En 2015, la Federación Internacional de Diabetes registró 415 millones de adultos con DM y 317 con intolerancia a la glucosa, lo cual se asoció a 5 millones de muertes³, de ahí que se convirtiera para la OMS en el tercer factor de riesgo para mortalidad prematura, después de la hipertensión arterial y el tabaquismo.

La principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con DM es la enfermedad cardiovascular⁴. De esta manera, sería lógico que un control glucémico óptimo redujera posibles complicaciones cardiovasculares y mortalidad cardiovascular; no obstante, lo anterior solo ha demostrado reducir la morbilidad sin impacto en la mortalidad⁵. De ahí que, el uso de terapias eficaces no solo en el control glucémico sino también en la reducción de complicaciones cardiovasculares surja como una necesidad para el control de pacientes, lo que recientemente ha dividido en dos la historia del tratamiento de la DM⁴.

Es importante conocer los diferentes medicamentos que existen hoy para el tratamiento de la diabetes mellitus y sus efectos, tanto positivos como negativos a nivel cardiovascular. De ahí que las diferentes sociedades y asociaciones científicas del mundo hayan emitido la recomendación de que todos los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 deben ser evaluados y certificados como seguros a nivel cardiovascular⁴.

La metformina es el fármaco más usado para el tratamiento de la DM tipo 2. Tiene efecto hipoglucemiante al reducir la producción hepática de glucosa y aumentar su utilización, a partir de la inducción de la enzima proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK)⁴. Se han documentado beneficios en el control glicémico al reducir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) aproximadamente 1,5% comparado con placebo^{4,6}. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostró menor riesgo de complicaciones macro y microvasculares en pacientes con sobrepeso que realizaron control glicémico estricto en la terapia con metformina⁷. El seguimiento a largo plazo (10 años) de esta población confirmó los beneficios de la estrategia intensiva con este medicamento sobre el control glucémico; principalmente, en dichos pacientes, al

lograr una disminución del riesgo relativo de infarto agudo de miocardio (IAM) (0,67; IC 0,51-0,89; $p=0,005$), muerte relacionada con DM (0,70; IC 0,53-0,92; $p=0,01$) y muerte por cualquier causa (0,73; IC 0,59-0,89; $p=0,002$). Una revisión de Cochrane en 2005 también concluyó que la metformina fue superior en la disminución de desenlaces asociados con DM —donde se incluye la mortalidad por todas las causas ($p=0,03$)⁴— y que este fármaco es seguro desde el punto de vista cardiovascular al asociarse incluso a la disminución de complicaciones de este origen⁴.

Las tiazolidinedionas son fármacos sensibilizadores de insulinas, pues su mecanismo de acción se basa en unirse al receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que se expresan principalmente en adipocitos, en el hígado y en menor proporción, en el páncreas. La unión de las tiazolidinedionas (TZD) a estos receptores en el páncreas, se traduce en aumento de la síntesis y el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, aumento de la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-4 e incremento de la oxidación de glucosa, lo que favorece la utilización de esta última⁶, al reducir la HbA1c en un 0,5-1,4%. Este grupo de fármacos presenta un efecto neutro en cuanto al riesgo de hipoglicemia y producen aumento de peso principalmente por retención de líquidos/edemas, por lo que se han asociado también con un incremento de falla cardíaca. La pioglitazona se ha asociado con un supuesto beneficio en cuanto a riesgo cardiovascular, mientras que la rosiglitazona parece estar asociada con eventos adversos cardiovasculares graves (MACE, por sus siglas en inglés), con aumento significativo en la incidencia de IAM y muerte por enfermedad cardiovascular⁸⁻¹⁰, así como de falla cardíaca y mortalidad por cualquier causa¹¹. Por otro lado, el estudio RECORD no encontró diferencias significativas en desenlaces cardiovasculares excepto para incremento en falla cardíaca con el uso de rosiglitazona (HR 2,24; 95% CI 1,27-3,97) y el estudio Proactive (pioglitazona), en pacientes de alto riesgo cardiovascular, redujo la mortalidad por todas las causas, IAM no fatal y ECV (HR 0,84; IC 0,72-0,98; $p=0,027$), por lo que se le ha atribuido un potencial beneficio cardiovascular⁴.

Las meglitinidas son secretagogos de insulina que actúan en los canales de potasio dependientes de adenosín trifosfato (ATP) a nivel de las células beta pancreáticas. Disminuyen la glicemia posprandial dependiente de la dosis⁶ y ocasionan menos hipoglucemias posprandiales tardías⁶. Este grupo alcanza

una disminución de la HbA1c de 1,5%, aunque es menor con nateglinida⁴; su efecto adverso más importante es la hipoglicemia, especialmente en pacientes con función renal comprometida¹². En cuanto al efecto cardiovascular, se había registrado una mayor incidencia de MACE (incluyendo isquemia) con su uso, al compararlo con glibenclamida; sin embargo, cabe aclarar que los pacientes estudiados en el grupo de repaglinida tenían enfermedad coronaria de base más severa que los del grupo de glibenclamida⁴. Al compararlo con metformina, se encontró que la meglitinida resultó menos eficaz en reducir la disfunción endotelial en pacientes no obesos con DM tipo 2 a pesar de tener el mismo control glicémico¹³. En el estudio *Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus* (DYDA), la repaglinida demostró ser un predictor independiente de disfunción ventricular izquierda después de dos años de seguimiento en paciente sin enfermedad cardíaca de base, aunque hasta ahora no se conozca su rol en la disfunción ventricular izquierda¹⁴. Pese a que con la evidencia expuesta aún no se puede concluir que las meglitinidas tengan algún efecto cardiovascular negativo que afecte clínicamente a los pacientes con DM tipo 2, este grupo de fármacos sigue siendo una opción farmacológica como terapia combinada o triple para el tratamiento de la DM tipo 2¹⁵.

Las sulfonilureas actúan principalmente al estimular la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, lo que logra reducciones de la HbA1c del 1,5 al 2% siempre que haya un páncreas funcional⁴. Se demostró que el control estricto con sulfonilureas disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares, pero no impacta en la mortalidad relacionada con DM ni en la aparición de IAM a 10 años¹⁶. Su uso comparado con metformina para el tratamiento inicial de diabetes, se ha asociado con el aumento de MACE, una mayor incidencia de IAM, ECV o muerte, y con un número de eventos cardiovasculares de 18,2 y 10,4 por 1000 personas al año en los usuarios de sulfonilurea y metformina, respectivamente (HR 1,21; IC 95%: 1,13-1,30)¹⁶. Esto se debe a la inhibición de los canales de potasio ATP-dependientes miocárdicos o receptores de sulfonilurea 2A, lo que disminuye la respuesta del miocardio a la isquemia¹⁶, la cual está asociada con arritmias y mayor mortalidad cardiovascular⁴. Por su parte, el estudio *Nationwide* encontró que la monoterapia con glimeperida, glibenclamida y glipizida parece estar asociada con un incremento de la mortalidad cardiovascular en comparación con metfor-

mina; sin embargo, la gliclazida se asoció con un menor riesgo¹⁷. A lo anterior se suma el riesgo incrementado de hipoglucemia con el empleo de este grupo farmacológico, que limita su uso para el tratamiento de la diabetes. Aunque la evidencia no es contundente, ciertas sociedades recomiendan evitar su uso en pacientes de alto riesgo cardiovascular; incluso, guías colombianas recientes no consideran su uso, en especial el de glibenclamida como monoterapia⁴.

Los agonistas GLP-1 pertenecen al grupo de las incretinas, hormonas endógenas secretadas por las células L del intestino delgado tras la ingesta de alimentos, que se unen a los receptores GLP-1 de las células beta del páncreas y estimulando la secreción de la insulina¹⁸. Este grupo farmacológico tiene gran importancia en el tratamiento de la DM al demostrar su beneficio frente a la aparición de MACE^{19,20}. El estudio LEADER (liraglutide), en el que 81% de la población tenía enfermedad cardiovascular conocida, demostró una reducción significativa de MACE (HR 0,87; IC 95%: 0,78-0,97; p<0,001; p=0,01 para superioridad), muerte cardiovascular (HR 0,78; IC 95%: 0,66-0,93; p=0,007) y muerte por cualquier causa (HR 0,85; IC 95%: 0,74-0,97; p<0,001), sin diferencia significativa para IAM no fatal, ECV y falla cardíaca²¹. Entre tanto, el semaglutide demostró reducción de los MACE (HR 0,74; IC 95%: 0,58-0,95; p<0,001 para inferioridad; p=0,02 para superioridad) y ECV no fatal (HR 0,61; IC 95%: 0,38-0,99; p=0,004), sin reducción significativa para muerte cardiovascular, IAM no fatal y falla cardíaca, con incremento significativo en retinopatía (HR 1,76; IC 95%: 1,11-2,78; p=0,02)²². Otros medicamentos como lisixenatide fallaron en demostrar disminución del MACE (HR 1,02; IC 95%: 0,89-1,17)²⁰, mientras que el exenatide (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial* - EXSCEL) no demostró reducción de mortalidad cardiovascular²³. Lo anterior sugiere que la reducción de los MACE no es de clase terapéutica y que el liraglutide se postula como el medicamento con el mejor perfil de seguridad de este grupo⁴.

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (SGLT2) son un grupo de fármacos que tiene efecto glucosúrico, que se traduce en disminución de la HbA1c de un 0,5-0,7%²⁴. Su perfil cardiometabólico con disminución de triglicéridos, aumento de HDL (lipoproteína de alta densidad), mejoría en la resistencia en la insulina y por ende, de la aterosclerosis y el perfil hemodinámico, más disminución de la tensión arterial, le confieren a este grupo una expectativa alta en la reducción de los MACE²⁴, hecho

que se confirmó a través del estudio con empaglifozina (EMPA-REG OUTCOME) en pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular existente, donde se observó una disminución en IAM, ECV y muerte cardiovascular del 14% y de muerte cardiovascular por sí sola del 38%²⁴. La canaglifozina en el estudio CANVAS redujo la incidencia del conjunto de desenlace constituido por muerte cardiovascular, e IAM y ECV no fatales (HR 1,27; IC 95%: 0,75-0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad, $p = 0,02$ para superioridad), sin alcanzar reducción individual de muerte cardiovascular, ECV e IAM. De otro lado, se observó aumento de amputaciones (6,3 vs. 3,4%; $p < 0,001$) y fracturas (15,4 vs. 11,9%; $p = 0,02$)²⁵. Además del perfil cardiometabólico y hemodinámico favorable de estos medicamentos, hay otras teorías que se asocian a sus efectos cardiovasculares favorables, como lo es la teoría de la cetogénesis leve, ya que los inhibidores de SGLT2 derivan el metabolismo de glucosa a oxidación de ácidos grasos y generan aumento de cetonas. El corazón ávidamente extrae cuerpos cetónicos para producir ATP, por lo que la oxidación de estos aumenta la eficiencia muscular cardíaca y esto se ve reflejado en la reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular²⁴. Este parece ser un probable efecto de clase terapéutica; no obstante, cada medicamento muestra un perfil de seguridad diferente en los estudios clínicos y hacen falta estudios adicionales de seguridad cardiovascular que incluyan el resto de moléculas⁴.

Los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 son fármacos que aumentan el efecto incretina, lo que incrementa la secreción pancreática de insulina, efecto dependiente de los niveles de glucosa (una gran ventaja clínica, al no producir hipoglucemias) y además, inhiben el aumento posprandial del glucagón. Son fármacos efectivos, sin aumentar el peso, que aportan cierta mejoría de la función de la célula beta y de diversos marcadores de riesgo cardiovascular²⁶. Hasta el momento, habían aparecido estudios de no inferioridad (dirigidos a valorar la seguridad), como el Savor Timi y Examine, que no mostraron un incremento de MACE, aunque sí un aumento de ingresos por insuficiencia cardíaca en el primero; pero se ha publicado el estudio TECOS²⁷ en este caso con sitagliptina, y en él no se observaron diferencias en ninguno de los objetivos cardiovasculares definidos, ni tampoco en ingresos por insuficiencia cardíaca. En el grupo con sitagliptina se necesitaron menos requerimientos de otros fármacos antihiperglucemiantes, un tiempo más prolongado hasta

añadir nuevos fármacos y una menor tasa de insulización. Tampoco se notificaron diferencias significativas en casos de pancreatitis, ni relación con el cáncer de páncreas y tiroides²⁷, como se había sugerido previamente.

En un estudio publicado en el año 2012 sobre efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes se planteó: “Considerando que el primer objetivo del tratamiento de la DM no es normalizar la glucemia sino prevenir sus complicaciones, llama la atención que los datos disponibles hasta el momento sobre el efecto cardiovascular de los diferentes hipoglucemiantes sean escasos y poco consistentes, especialmente para lo que podríamos llamar variables principales «duras». Este hecho, junto con la publicación de los datos que llevaron a la retirada de la rosiglitazona, provocó, el cambio de las condiciones necesarias para la aprobación de los diferentes fármacos por parte de las agencias reguladoras. Desde entonces, se han modificado los diseños de los ensayos clínicos en fase III de manera que permiten llevar a cabo metaanálisis más consistentes y se han puesto en marcha megasayos poscomercialización de seguridad cardiovascular. Este cambio de «política» ha generado y generará nuevos datos que quizás cambien el paradigma de tratamiento de la diabetes mellitus en el futuro”²⁸.

Teniendo en cuenta lo enunciado con anterioridad, se ha comprobado que el control adecuado de la glucemia se asocia con repercusiones favorables en términos de la prevención de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, en relación con la afección macrovascular, en los estudios *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) y *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation* (ADVANCE) no fue posible demostrar una disminución de la incidencia de eventos macrovasculares a pesar del tratamiento intensificado, pese a la reducción significativa de los niveles de HbA1c. Además, se advirtió que algunas terapias hipoglucemiantes podrían vincularse con un incremento del riesgo cardiovascular. Por consiguiente, se reconoce la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para atenuar el riesgo vascular que caracteriza a los pacientes diabéticos²⁹.

Deben considerarse las diferencias en las características de los participantes de los estudios clínicos para una correcta comparación de los resultados. En este sentido, cuando se analizan aquellos trabajos en los que los pacientes habían experimentado

eventos coronarios previos, la incidencia de este criterio combinado de valoración varía entre el 9% (estudio PROVE-IT-TIMI 22) y el 14% (estudio TIMI 38)²⁹.

En cambio, en aquellos protocolos en los cuales participaron individuos con diabetes y alto riesgo de eventos coronarios, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, este índice fue del 4%²⁹.

Además del antecedente de enfermedad coronaria, se distingue el tiempo de seguimiento como otra variable trascendente para la interpretación de los resultados. En este sentido, la exposición a un fármaco con acción cardioprotectora potencial puede requerir un período prolongado de exposición para lograr la reversión del proceso de aterosclerosis. En el ensayo *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, fueron necesarios 10 años de seguimiento a partir de la intervención inicial para demostrar los beneficios del control intensificado de la glucemia sobre el riesgo cardiovascular en sujetos con diabetes de reciente diagnóstico y bajo riesgo cardiovascular inicial²⁹.

En el ensayo *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)*³⁰, se analizó el efecto de un inhibidor de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4 [alogliptina]) en pacientes diabéticos con un evento coronario agudo reciente. El estudio EXAMINE fue diseñado para evaluar la no inferioridad de este fármaco (n=2701) con respecto al placebo (n=2 679), en cuanto a los MACE (mortalidad por causa cardiovascular, IAM no mortal, accidente cerebrovascular no letal). Participaron pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes recientes de angina inestable o IAM, con necesidad de hospitalización en los 15 a 90 días previos al comienzo del estudio. La alogliptina o el placebo fueron agregados al tratamiento habitual de la diabetes. Después de una media de seguimiento de 18 meses, se describieron MACE en el 11,3% de los individuos tratados con alogliptina y el 11,8% de los participantes que recibieron placebo (*hazard ratio* [HR] 0,96; límite superior del intervalo de confianza: 1,16; p<0,001 para la no inferioridad). Los valores de HbA1c resultaron significativamente inferiores para el grupo de intervención, en comparación con el placebo (media de la diferencia: -0,36%; p<0,001). En cambio, no se demostraron diferencias entre ambos grupos en términos de la incidencia de hipoglucemia, cáncer, pancreatitis o inicio de diálisis. Por consiguiente, en el estudio EXAMINE se comprobó que, en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo vascular, la administración de inhibidores de la DPP-4

no incrementaba la incidencia de MACE, en comparación con el placebo³⁰.

En las últimas dos décadas se han venido incorporando un número creciente de fármacos con probado efecto antihiper glucemiante. Ninguno de ellos, a excepción de la metformina, había logrado un impacto relevante en la reducción de estos eventos macrovasculares³¹.

Durante los períodos donde se detectan personas con disglucemia no diabética (prediabetes) no se ha demostrado que el uso de nuevas drogas como las glinidas (Estudio NAVIGATOR)³¹ o los análogos de insulina de acción prolongada (Estudio ORIGIN), tengan un impacto en la reducción del riesgo cardiovascular³². En el estudio BARI 2D no se demostró algún beneficio en la supervivencia global o libre de MACE al comparar el uso de insulina o drogas que mejoran la sensibilidad a la insulina³¹.

Los datos del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* demostraron el impacto que tiene un control glucémico satisfactorio en las complicaciones vasculares. En un análisis de estos datos, se estimó que una disminución del 1% de la HbA1c se correlaciona con una reducción del 21% en el riesgo de muertes relacionadas con diabetes (p<0,0001), del 37% en el riesgo de complicaciones microvasculares (p<0,0001) y del 14% en el riesgo de IAM (p<0,0001). Estas reducciones, que impactan en el riesgo, forman la base de los principios terapéuticos de la diabetes que recomiendan objetivos agresivos en el control de la HbA1c en individuos con DM tipo 2³¹.

El seguimiento de la cohorte incluida en este estudio ha registrado que el control intensivo de la glucemia con combinaciones de fármacos, como insulina y sulfonilureas, puede asociarse a una reducción en la incidencia de nuevos IAM en un 15%, y en todas las causas de mortalidad en otro 13%, lo que refuerza el concepto de que el control glucémico, desde el debut de la enfermedad, deja un beneficio metabólico que se expresa como memoria en el territorio vascular. Este mismo equipo de investigadores fue uno de los primeros en demostrar que los pacientes tratados con metformina tuvieron una mayor reducción del riesgo relativo de IAM (33%) comparados con aquellos que recibieron insulina o sulfonilureas (15%)³³.

En la actualidad existen múltiples medicamentos antidiabéticos orales, por lo que al momento de escoger la farmacoterapia se debe individualizar cada paciente, y tener en cuenta características específicas como peso corporal, función renal, edad y riesgo cardiovascular, a sabiendas de que este últi-



mo representa gran parte de la mortalidad en personas diabéticas. Hoy se conoce que la liraglutida (agonista GLP-1) y la empagliflozina (inhibidor del SGLT2) se asocian con una disminución de IM, IM no fatal y muerte cardiovascular, por lo que los pacientes de alto riesgo cardiovascular idealmente deberían recibir alguno de estos medicamentos en combinación con metformina, siempre que no haya contraindicación para ninguno de ellos, pues esta última sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento de la DM tipo 2, no solo por su eficacia sino por su perfil de seguridad cardiovascular y su bajo costo⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979; 2(2):120-6.
- International Diabetes Federation. ATLAS de la DIABETES de la FID. 6ta Ed. Bélgica: International Diabetes Federation; 2014.
- Guzmán G, Gómez JE, Plaza LJ, Sánchez MC. Normoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(5):333-9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1-135.
- Powers AC, D'Alessio D. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglucemia. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. México: McGraw Hill; 2012. p. 1237-75.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-8.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2015;298(10): 1180-8.
- Bae JC. Diabetes Drugs and Cardiovascular Safety. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):239-44.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24): 2457-71.
- Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs. pioglitazone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2368-75.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
- Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, TeerlinkT, Gram J, et al. Impact of metformin versus repaglinide on nonglycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):631-41.
- Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travaglini A, et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2):236-42.
- Azimova K, San Juan Z, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J*. 2014;14(4):616-32.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. 2012;157(9):601-10.
- Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and cardiovascular risk: Is there a major link? *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 2):S205-9.
- del Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2008;32(1):1-16.
- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-70..
- 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(23):2247-57.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kris-

- tensen P, Mann JFE, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
22. 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(19):1834-44.
23. Holman RR, Bethel MA, George J, Sourij H, Doran Z, Keenan J, *et al.* Rationale and design of the EX-enatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J.* 2016;174:103-10.
24. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG Outcome study. *Diabetes Care.* 2016;39(5):717-25.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondú N, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
26. Nauck M. Incretin therapies: Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabet Obes Metab.* 2016;18(3):203-16.
27. 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(3):232-42.
28. Masmiqúel L. Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: Situación actual. *Semergen.* 2014;40(2):80-8.
29. Ghotbi AA, Køber L, Finer N, James WP, Sharma AM, Caterson I, *et al.* Association of hypoglycemic treatment regimens with cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects with type 2 diabetes: a substudy of the SCOUT trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3746-53.
30. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CHP, Cushman WC, Fleck P, *et al.* Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162(4):620-6.e1.
31. Buchaca Faxas E, Rodríguez Amador L. Seguridad cardiovascular de los viejos y nuevos antihiperglucemiantes. *Rev Cuban Med [Internet].* 2017 [citado 30 Nov 2019];56(2):119-25. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n2/med04217.pdf>
32. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, *et al.* Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.
33. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabet Obes Metab.* 2014;16(10):957-62.

Considerations on the cardiovascular effect of some oral antidiabetics

Alicia García Pérez , MD; Melva Zayas González , MD, MSc; and Dailenis Gómez Cavada, MD

Departamento Básico-Clínico, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: December 2, 2019

Accepted: January 9, 2020

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

DM: diabetes mellitus

CVD: cerebrovascular disease

HbA1c: glycosylated hemoglobin

AMI: acute myocardial infarction

MACE: major adverse cardiovascular events

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is associated to high cardiovascular risk. Given the epidemic proportions it is reaching, treatment guidelines emphasize the need of preventing and reducing major adverse cardiovascular events as well as improving glycemic control, especially in the early stages of the disease. The drugs that decrease or regulate glucose have increased in recent years and, as a result, the treatment of type 2 diabetes mellitus has become increasingly changing and complex; therefore, it is important to know the different drugs that exist nowadays for the treatment of diabetes mellitus and their effects, both positive and negative, at a cardiovascular level. The current recommendations emphasize the individualization of glycemic targets.

Keywords: Diabetes mellitus, Antihyperglycemic agents, Cardiovascular risk

Consideraciones sobre el efecto cardiovascular de algunos antidiabéticos orales

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un elevado riesgo cardiovascular, dadas las proporciones epidémicas a las que está llegando; las guías de tratamiento ponen de relieve la necesidad de prevenir y reducir las complicaciones cardiovasculares y mejorar el control glucémico, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad. Los fármacos que disminuyen o regulan la glucosa se han incrementado en los últimos años y, a consecuencia de ello, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se ha vuelto cada vez más complejo y cambiante; por tanto, es importante conocer los diferentes medicamentos que existen hoy para el tratamiento de la diabetes mellitus y sus efectos, tanto positivos como negativos, a nivel cardiovascular. Las actuales recomendaciones hacen hincapié en la individualización de los objetivos glucémicos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, antihiperglucemiantes, riesgo cardiovascular

 A García Pérez

Universidad de Ciencias Médicas,

Departamento de Farmacología.

Carretera Acueducto y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

E-mail address:

aliciagp@infomed.sld.cu

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world. In 2010, according to the World Health Organization (WHO), cardiovascular disease accounted for 31% of all deaths worldwide. The main diseases associated with cardiovascular death are hypertension, coronary artery disease and cerebrovascular disease (CVD). Other cardiovascular risk factors are dyslipidemia, obesity, sedentary lifestyle, smoking, genetic factors¹, and diabetes mellitus (DM), which is associated with a higher risk of heart failure, hypertensive heart disease and a two-fold increase in mortality in men

and three-fold increase in women compared to non-diabetics; hence, it is considered to be an equivalent of cardiovascular disease².

In 2015, the International Diabetes Federation recorded 415 million adults with DM and 317 with glucose intolerance, which was associated with 5 million deaths³, which is why the WHO ranked it as the third risk factor for early mortality, after arterial hypertension and smoking.

Cardiovascular disease is the main cause of mortality and morbidity in patients with DM⁴. Therefore, it would be logical for an optimal glycemic control to reduce possible cardiovascular complications and cardiovascular mortality; however, the foregoing has only been shown to reduce morbidity with no impact on mortality⁵. This is precisely why effective therapies aimed not only at glycemic control but also at reducing cardiovascular complications have emerged as a necessity for patient management, something that has recently divided in two the history of DM treatment⁴.

Knowledge of the different drugs available today for the treatment of diabetes mellitus –and their effects, both positive and negative on the heart– is crucial. For this reason, the different scientific societies and associations around the world have recommended that all drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus should be thoroughly evaluated and certified as heart-safe⁴.

Metformin is the most widely used drug for the treatment of type 2 DM. It has a hypoglycemic effect by reducing hepatic glucose production and increasing its utilization, through induction of the enzyme adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)⁴. The benefits in glycemic control by reducing glycated hemoglobin (HbA1c) by approximately 1.5% compared to placebo have been documented^{4,6}. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrated a lower risk of macrovascular and microvascular complications in overweight patients who underwent strict glycemic control on metformin therapy⁷. Long-term follow-up (10 years) of this population confirmed the benefits of the intensive strategy with this drug on glycemic control; mainly, in these patients, by achieving a decrease in the relative risk of acute myocardial infarction (AMI) (0.67; CI 0.51-0.89; p=0.005), DM-related death (0.70; CI 0.53-0.92; p=0.01) and death from any cause (0.73; CI 0.59-0.89; p=0.002). A Cochrane review in 2005 also concluded that metformin was superior in reducing outcomes associated with DM, –including all-cause mortality (p=0.03)⁴–

and that this drug is safe in cardiac patients since it is even associated with a reduction in complications from this origin⁴.

Thiazolidinediones are insulin-sensitizing drugs, since their mechanism of action is based on binding to the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) expressed mainly in adipocytes, in the liver and, to a lesser extent, in the pancreas. Binding of thiazolidinediones (TZDs) to these receptors in the pancreas results in increased insulin synthesis and content in the pancreatic islets, increased expression of the glucose transporters GLUT-1 and GLUT-4 and increased glucose oxidation, which favors glucose utilization by reducing HbA1c by 0.5-1.4%⁶. These drugs has a neutral effect in terms of the risk of hypoglycemia and produces weight gain mainly due to fluid retention/edema, which is why they have also been associated with an increase in heart failure. Pioglitazone has been associated with a putative cardiovascular risk benefit, whereas rosiglitazone appears to be associated with major adverse cardiovascular events (MACE), with significant increases in the incidence of AMI and death from cardiovascular disease,⁸⁻¹⁰ as well as heart failure and all-cause mortality¹¹. On the other hand, the RECORD study found no significant differences in cardiovascular outcomes except for an increase in heart failure with the use of rosiglitazone (HR 2.24; 95% CI 1.27-3.97) and the Proactive study (pioglitazone), in patients at high cardiovascular risk, reduced all-cause mortality, non-fatal AMI and CVD (HR 0.84; CI 0.72-0.98; p=0.027), and has therefore been attributed a potential cardiovascular benefit⁴.

Meglitinides are insulin secretagogues that act on adenosine triphosphate (ATP)-dependent potassium channels at the level of pancreatic beta cells. They decrease dose-dependent postprandial glycemia⁶ and cause less late postprandial hypoglycemia⁶. This group achieves a decrease in HbA1c of 1.5%, although it is lower with nateglinide⁴; its most important adverse effect is hypoglycemia, especially in patients with compromised renal function¹². Its use –in terms of cardiovascular effect– reported a higher incidence of MACE (including ischemia) when compared to glibenclamide; however, it should be clarified that the patients studied in the repaglinide group had more severe underlying coronary artery disease than those in the glibenclamide group⁴. When compared to metformin, meglitinide was found to be less effective in reducing endothelial dysfunction in type 2 DM non-obese patients despite having the same glycemic control¹³. The Left Ven-

tricular Dysfunction in Type 2 Diabetes (DYDA) study¹⁴ showed that repaglinide is an independent predictor of left ventricular dysfunction after two years follow-up in patients without underlying heart disease, although its role in left ventricular dysfunction remains unknown. The evidence presented is insufficient to conclude that meglitinides have any negative cardiovascular effects on patients with type 2 DM; nevertheless, this group of drugs remains a pharmacological option as combined or triple therapy for the treatment of type 2 DM¹⁵.

Sulfonylureas act mainly by stimulating insulin secretion by pancreatic beta cells, achieving HbA1c reductions of 1.5 to 2% as long as there is a functioning pancreas⁴. Strict control with sulfonylureas has been shown to reduce the risk of microvascular complications, but does not have an impact on DM-related mortality or the occurrence of AMI at 10 years¹⁶. Compared to metformin, its use for the initial treatment of diabetes has been associated with an increase in MACE, a higher incidence of AMI, CVD or death, and with a number of cardiovascular events of 18.2 and 10.4 per 1000 persons annually in sulfonylurea and metformin users, respectively (HR 1.21; 95% CI 1.13-1.30)¹⁶. This is due to inhibition of myocardial ATP-dependent potassium channels or sulfonylurea 2A receptors, which decreases myocardial response to ischemia¹⁶, which is associated with arrhythmias and increased cardiovascular mortality⁴. Meanwhile, the Nationwide study found that glimeperide, glibenclamide and glipizide monotherapy appears to be associated with an increase in cardiovascular mortality compared to metformin; however, gliclazide was associated with a lower risk¹⁷. Furthermore, the increased risk of hypoglycemia with the use of this pharmacological group limits its use in the treatment of diabetes. Although the evidence is not conclusive, certain societies recommend avoiding them in patients at high cardiovascular risk; even recent Colombian guidelines do not consider their use, especially that of glibenclamide as monotherapy⁴. GLP-1 agonists belong to the group of incretins, endogenous hormones secreted by the L cells of the small intestine after food intake, which bind to GLP-1 receptors on the beta cells of the pancreas and stimulate insulin secretion¹⁸. This pharmacological group is key in the treatment of DM as its benefit against MACE has been demonstrated^{19,20}. The LEADER study (liraglutide), in which 81% of the population had known cardiovascular disease, demonstrated a significant reduction in MACE (HR 0.87; 95% CI: 0.78-0.97; $p <$

0.001; $p=0.01$ for superiority), cardiovascular death (HR 0.78; 95% CI: 0.66-0.93; $p=0.007$) and death from any cause (HR 0.85; 95% CI: 0.74-0.97; $p < 0.001$), with no significant difference for non-fatal AMI, CVD and heart failure²¹.

Meanwhile, semaglutide demonstrated reduction in MACE (HR 0.74; 95% CI: 0.58-0.95; $p < 0.001$ for non-inferiority; $p=0.02$ for superiority) and non-fatal CVD (HR 0.61; 95% CI: 0.38-0.99; $p=0.004$), with no significant reduction for cardiovascular death, non-fatal AMI and heart failure, with significant increase in retinopathy (HR 1.76; 95% CI: 1.11-2.78; $p=0.02$)²². Other drugs such as lisixenatide failed to show a reduction in MACE (HR 1.02; 95% CI 0.89-1.17)²⁰, while exenatide (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial - EXSCEL) did not achieve a reduction in cardiovascular mortality²³. The above suggests that MACE reduction does not belong to the treatment class and that liraglutide is considered the drug with the best safety profile in this group⁴.

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a group of drugs with a glucosuric effect, which results in a 0.5-0.7% decrease in HbA1c²⁴. Their cardiometabolic profile with a decrease in triglycerides, increase in HDL (high density lipoprotein), improvement in insulin resistance and, therefore, in atherosclerosis and hemodynamic profile, plus a decrease in blood pressure, give this group a high expectation in the reduction of MACE²⁴, which was confirmed by the study with empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) in patients with type 2 DM and existing cardiovascular disease, where a 14% reduction in AMI, CVD and cardiovascular death was observed, and a 38% reduction in cardiovascular death alone. Canagliflozin in the CANVAS study reduced the incidence of cardiovascular death, AMI and non-fatal CVD (HR 1.27; 95% CI: 0.75-0.97; $p < 0.001$ for non-inferiority, $p=0.02$ for superiority), without achieving individual reductions in cardiovascular death, CVD and AMI. Furthermore, an increase in amputations (6.3 vs. 3.4%; $p < 0.001$) and fractures (15.4 vs. 11.9%; $p=0.02$)²⁵ was observed. In addition to the favorable cardiometabolic and hemodynamic profile of these drugs, there are other theories associated with their favorable cardiovascular effects, such as the theory of mild ketogenesis, since SGLT2 inhibitors derive glucose metabolism to fatty acid oxidation and generate an increase in ketones. The heart eagerly extracts ketone bodies to generate ATP, so that their oxidation increases cardiac muscular efficiency and this is reflected in the reduction of cardiovascular mortality and morbidity²⁴. This seems to be a proba-

ble treatment class effect; however, each drug shows a different safety profile in clinical studies and additional cardiovascular safety studies including the remaining molecules are needed⁴.

Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors are drugs that increase the incretin effect, which triggers pancreatic insulin secretion, an effect that is dependent on glucose levels (a great clinical advantage, as they do not produce hypoglycemia) and also inhibit postprandial increase in glucagon. These are effective drugs, with neutral effect on weight, which provide some improvement in beta-cell function and various markers of cardiovascular risk²⁶. Until now, non-inferiority studies (aimed at assessing safety) had appeared, such as Savor Timi and Examine, which did not show an increase in MACE, although there was an increase in admissions for heart failure in the former; but the TECOS study²⁷ has been published, in this case with sitagliptin, and in this study no differences were observed in any of the defined cardiovascular objectives, nor in admissions for heart failure. The sitagliptin group required fewer requirements for other antihyperglycemic drugs, a longer time until new drugs were added, and a lower rate of insulinization. Neither were significant differences reported in cases of pancreatitis, nor a relationship with pancreatic and thyroid cancer²⁷, as had been previously suggested.

A study published in 2012 on the cardiovascular effects and safety of hypoglycemic drugs stated: "Considering that the primary objective of DM treatment is not to normalize glycemia but to prevent its complications, it is striking that the data available to date on the cardiovascular effect of the different hypoglycemic drugs are scarce and inconsistent, especially for what we could call "hard" endpoints. This fact, together with the publication of the data that led to the withdrawal of rosiglitazone, led to a change in the conditions required for approval of the different drugs by the regulatory agencies. Since then, the designs of phase III clinical trials have been modified to allow more consistent meta-analyses to be carried out and post-marketing cardiovascular safety mega-trials have been launched. This "policy" change has and will generate new data that may change the treatment paradigm for diabetes mellitus in the future²⁸.

In view of the above, it has been shown that adequate glycemic control is associated with favorable repercussions in terms of the prevention of microvascular complications. However, with regard to macrovascular involvement, the Action to Control

Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) and Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Control Evaluation (ADVANCE) studies failed to demonstrate a decrease in the incidence of macrovascular events despite intensified treatment, even with significant reduction in HbA1c levels. In addition, some hypoglycemic therapies have been shown to be associated with an increase in cardiovascular risk. Therefore, the need for new therapeutic strategies to attenuate the vascular risk that characterizes diabetic patients is recognized²⁹.

The different characteristics of the participants in the clinical studies should be taken into account for an accurate comparison of the results. In this regard, when analyzing those studies in which patients had experienced previous coronary events, the incidence of this combined endpoint varies between 9% (PROVE-IT-TIMI 22 study) and 14% (TIMI 38 study)²⁹.

In contrast, in those protocols in which individuals with diabetes and a high risk of coronary events, —without a history of established cardiovascular disease—, participated, this rate was 4%.

In addition to the history of coronary artery disease, follow-up time is another important variable for results interpretation. In this regard, exposure to a drug with a potential cardioprotective action may require a prolonged period of exposure to achieve reversal of the atherosclerosis process. In the United Kingdom Prospective Diabetes Study, 10 years follow-up from the initial intervention was necessary to demonstrate the benefits of intensified glycemic control on cardiovascular risk in subjects with recently diagnosed diabetes and low initial cardiovascular risk.

In the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)³⁰ trial, the effect of a DPP-4 inhibitor (dipeptidyl peptidase 4 [alogliptin]) was analyzed in diabetic patients with an early coronary event. The EXAMINE study was designed to evaluate the non-inferiority of this drug (n=2701) to placebo (n=2 679), in terms of MACE (cardiovascular mortality, non-fatal AMI, non-fatal stroke).

Patients —with type 2 diabetes and a recent history of unstable angina or AMI, requiring hospitalization in the 15 to 90 days prior to the beginning of the study— participated. Alogliptin or placebo was added to the usual treatment of diabetes. After a median 18-month follow-up, MACE were described in 11.3% of individuals treated with alogliptin and 11.8% of participants receiving placebo (hazard ratio [HR] 0.96;

upper limit of confidence interval: 1.16; $p < 0.001$ for non-inferiority).

HbA1c values were significantly lower for the intervention group compared to placebo (mean difference: -0.36%; $p < 0.001$). In contrast, no differences were demonstrated between the two groups in terms of the incidence of hypoglycemia, cancer, pancreatitis or dialysis initiation. The EXAMINE study, therefore, proved that in patients with type 2 diabetes at high vascular risk, the administration of DPP-4 inhibitors did not increase the incidence of MACE, compared to placebo³⁰.

In the last two decades, an increasing number of drugs with a proven antihyperglycemic effect have been incorporated. None of them, with the exception of metformin, had achieved a relevant impact on the reduction of these macrovascular events³¹.

During periods when individuals with non-diabetic dysglycemia (prediabetes) are detected, the use of new drugs such as glinides (NAVIGATOR study)³¹ or long-acting insulin analogs (ORIGIN study) has not been shown to have an impact on reducing cardiovascular risk³². In the BARI 2D study, no benefit in overall or MACE-free survival was demonstrated when comparing the use of insulin or drugs that improve insulin sensitivity³¹. Data from the United Kingdom Prospective Diabetes Study demonstrated the impact of satisfactory glycemic control on vascular complications. An analysis of these data estimated that a 1% decrease in HbA1c correlated with a 21% reduction in the risk of diabetes-related deaths ($p < 0.0001$), a 37% reduction in the risk of microvascular complications ($p < 0.0001$), and a 14% reduction in the risk of AMI ($p < 0.0001$). These risk-impacting reductions form the basis of diabetes therapeutic principles that recommend aggressive targets for HbA1c control in individuals with type 2 DM³¹.

Follow-up of the cohort included in this study has shown that intensive glycemic control with combinations of drugs, such as insulin and sulfonylureas, can be associated with a 15% reduction in the incidence of new AMI, and in all causes of mortality by another 13%, which reinforces the concept that glycemic control, from the onset of the disease, leaves a metabolic benefit that is expressed as memory in the vascular territory. This same team of researchers was one of the first to demonstrate that patients treated with metformin had a greater reduction in the relative risk of AMI (33%) compared to those who received insulin or sulfonylureas (15%)³³.

At present, there are several oral antidiabetic

drugs, so when choosing pharmacotherapy, each patient should be individualized and specific characteristics such as body weight, renal function, age and cardiovascular risk should be taken into account, knowing that the latter accounts for a large number of deaths in diabetic patients. It is now known that liraglutide (GLP-1 agonist) and empagliflozin (SGLT2 inhibitor) are associated with a decrease in MI, non-fatal MI and cardiovascular death, so that patients at high cardiovascular risk should ideally receive either of these drugs in combination with metformin, provided there is no contraindication for either of them, since the latter continues to be the mainstay in the treatment of type 2 DM, not only because of its efficacy but also because of its cardiovascular safety profile and low cost⁴.

REFERENCES

1. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979; 2(2):120-6.
3. International Diabetes Federation. ATLAS de la DIABETES de la FID. 6ta Ed. Bélgica: International Diabetes Federation; 2014.
4. Guzmán G, Gómez JE, Plaza LJ, Sánchez MC. Normoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(5):333-9.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1-135.
6. Powers AC, D'Alessio D. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglucemia. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. México: McGraw Hill; 2012. p. 1237-75.
7. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-8.
8. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2015;298(10): 1180-8.

9. Bae JC. Diabetes Drugs and Cardiovascular Safety. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2016;31(2):239-44.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
11. Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs. pioglitazone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2368-75.
12. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
13. Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, TeerlinkT, Gram J, et al. Impact of metformin versus repaglinide on nonglycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):631-41.
14. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travaglini A, et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2):236-42.
15. Azimova K, San Juan Z, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J*. 2014;14(4):616-32.
16. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. 2012;157(9):601-10.
17. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and cardiovascular risk: Is there a major link? *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 2):S205-9.
18. del Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2008;32(1):1-16.
19. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-70..
20. 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(23):2247-57.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes inpatients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
23. Holman RR, Bethel MA, George J, Sourij H, Doran Z, Keenan J, et al. Rationale and design of the EXENATIDE Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J*. 2016;174:103-10.
24. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG Outcome study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717-25.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondlu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
26. Nauck M. Incretin therapies: Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabet Obes Metab*. 2016;18(3):203-16.
27. 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(3):232-42.
28. Masmiquel L. Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: Situación actual. *Semergen*. 2014;40(2):80-8.
29. Ghotbi AA, Køber L, Finer N, James WP, Sharma AM, Caterson I, et al. Association of hypoglycemic treatment regimens with cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects with type 2 diabetes: a substudy of the SCOUT trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3746-53.
30. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CHP, Cushman WC, Fleck P, et al. Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(4):620-6.e1.
31. Buchaca Faxas E, Rodríguez Amador L. Seguridad cardiovascular de los viejos y nuevos antihipoglucemiantes. *Rev Cuban Med [Internet]*. 2017

- [cited Nov 30, 2019];56(2):119-25. Available at: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n2/med04217.pdf>
32. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, *et al.* Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.
33. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):957-62.