

**Recomendaciones para
el tratamiento del riesgo
cardiovascular
en el paciente con
diabetes mellitus tipo 2**





Recomendaciones para el tratamiento del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Autores

Gilberto Amed Castillo^a, Jannes Buelvas^b, Andrés Felipe Buitrago^c, Juan Mauricio Cárdenas^d, Karen Milena Fériz^e, Efraín Gómez^f, Marlon Herrera^g, Nicolás Jaramillo^h, Fernando Gabriel Manzurⁱ, Juan Carlos Ortega^j, Andrés Felipe Palacio^k, Juan Bernardo Pinzón^l, Lina Pradilla^m, Ricardo Rose-roⁿ, Hugo Rafael Corrales^o, Nicolás Coronel^p y Hernán Enrique Melgarejo^q.

^a Internista cardiólogo. Director científico Cardioprevent SAS – Unidad de Cardiología Preventiva Centro Médico Imbanaco. Profesor Universidad del Valle, Pontificia Universidad Javeriana. Vicepresidente Sociedad Colombiana de Cardiología. Cali, Colombia

^b Internista cardiólogo. Cardiodiagnóstico, Barranquilla, Colombia

^c Internista cardiólogo. Epidemiólogo. Jefe de Cardiología Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Universidad de los Andes, Universidad del Bosque, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

^d Internista cardiólogo. Clínica Los Rosales. Pereira, Colombia

^e Internista endocrinóloga. Fundación Valle del Lili. Profesora Universidad ICESI, Universidad del Valle. Presidenta Capítulo Suroccidental Asociación Colombiana de Endocrinología. Cali, Colombia

^f Internista cardiólogo. Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios de la Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

^g Internista cardiólogo. Ecocardiografista. Epidemiólogo. Máster en Investigación Clínica. Cartagena, Colombia

^h Internista cardiólogo. Cardiólogo intervencionista. Investigador en el área de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Líder del grupo de investigación Cardio Vital. Clínica Las Américas. Medellín, Colombia

ⁱ Internista cardiólogo. Magíster en investigación Clínica. PhD. Universidad Complutense. Profesor Universidad de Cartagena. Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Cartagena, Colombia

^j Internista cardiólogo. Cúcuta, Colombia

^k Internista endocrinólogo. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^l Internista endocrinólogo. Magíster en Epidemiología Clínica. Especialista en Docencia. Bucaramanga, Colombia

^m Internista endocrinóloga. Profesora Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

ⁿ Internista endocrinólogo. Departamento de Endocrinología de la Clínica Las Américas. Medellín, Colombia

^o Magíster en Toxicología. Estudiante de doctorado en Ciencias Biomédicas. Profesor Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

^p Internista, Fellow de Endocrinología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^q Internista cardiólogo, electrofisiólogo. Presidente de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Presidente emérito del Colegio Panamericano de Endotelio. Profesor emérito Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia

Correo electrónico: gcastillo@yahoo.com (G. A. Castillo).

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV), constituida por enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico, es altamente prevalente en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2. La expectativa de vida de un hombre de 60 años con DM tipo 2 y ECV es 12 años menor comparada con la población general. Cerca de dos terceras partes de las muertes en esta población se atribuyen a ECV, de ahí que represente la principal causa de los costos directos e indirectos en los pacientes con DM tipo 2.

Este documento, liderado por la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, pretende revisar la evidencia disponible de la relación entre DM tipo 2 y ECV, las recomendaciones existentes sobre la búsqueda activa de enfermedad aterosclerótica en diabéticos asintomáticos, las terapias concomitantes más apropiadas para impactar de manera favorable las complicaciones cardiovasculares y los estudios de seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos. En la parte final se presentan las propuestas del grupo de expertos sobre el manejo de los pacientes diabéticos con ECV establecida y los diabéticos de alto riesgo cardiovascular sin ECV conocida, y se exponen posibles mecanismos de acción que expliquen los resultados favorables de los antidiabéticos que han tenido estudios positivos.

Relación entre diabetes y enfermedad cardiovascular

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria implica la existencia de placas ateromatosas que ocluyen progresivamente la luz de las arterias coronarias. Se trata de un proceso multifactorial complejo en el que intervienen de manera importante la disfunción endotelial, frecuente en los pacientes diabéticos, y los niveles elevados de colesterol. La diabetes se asocia con un riesgo dos veces mayor de enfermedad coronaria. La disfunción endotelial predispone al aumento de la agregación plaquetaria y mayor riesgo de trombosis. La hiperglicemia aumenta la tasa de crecimiento del ateroma y el volumen

del mismo, además de reducir el calibre del vaso. La hiperinsulinemia produce activación del sistema RAA (renina-angiotensina-aldosterona) e induce un estado proinflamatorio con incremento de la proteína C reactiva (PCR) y disminución de la síntesis de óxido nítrico. Además, el colesterol LDL oxidado en el espacio subendotelial estimula la expresión de moléculas de adhesión, lo que lleva al desplazamiento de macrófagos en el subendotelio y a la formación de células espumosas que luego liberan su contenido formando un núcleo lipídico. Posteriormente, la proliferación y migración del músculo liso llevan a la formación de una capa fibrosa alrededor de ese núcleo lipídico iniciando la formación del ateroma.

Aproximadamente el 25% de todas las remisiones para revascularización coronaria corresponden a pacientes diabéticos. Diferentes estudios han mostrado que la mortalidad de los diabéticos que sufren un síndrome coronario agudo es más alta que en la población general.

El estudio que más llamó la atención del riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares en diabéticos fue la publicación de Haffner y colaboradores en 1998. Este fue un estudio poblacional de casos y controles basado en el seguimiento durante siete años de 1.373 personas no diabéticas y 1.053 diabéticos, donde se encontró que la incidencia de infarto de miocardio fatal y no fatal en no diabéticos con infarto previo fue similar a la de los diabéticos sin infarto cardíaco previo. De allí surgió el concepto de la diabetes como “equivalente a la enfermedad coronaria” desde el punto de vista del riesgo de tener nuevos eventos. Estudios posteriores han confirmado que el riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos es más elevado que en los no diabéticos, aunque no tanto como el riesgo de quienes ya han presentado un infarto cardíaco previamente. Sin embargo, el concepto de “equivalente coronario” puede ser cierto particularmente en aquellos pacientes con diabetes de larga evolución (más de 10 años de historia de la enfermedad).

Insuficiencia cardíaca y miocardiopatía diabética

Desde 1974 el estudio de Framingham reportó que ser diabético aumentaba dos veces el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca (IC) en hombres y cinco veces en mujeres. Varios registros de pacientes con IC han mostrado una prevalencia global de diabetes entre el 25 y el 40% de acuerdo con la población estudiada; esta prevalencia es mucho más alta que la observada en la población general (4 al 6%). Cuando se evalúan registros de pacientes diabéticos, entre 9 y 22% pueden tener concomitantemente IC, lo cual demuestra que hay una relación de doble vía entre estas dos enfermedades.

Existen varios mecanismos que pueden explicar el desarrollo de la IC en los pacientes con diabetes, en especial la presencia de enfermedad coronaria e hipertensión arterial. Desde la década de 1970 se hicieron las primeras observaciones que notaron la mayor prevalencia de disfunción sistólica en pacientes diabéticos que no tenían enfermedad coronaria ni hipertensión arterial empleando por primera vez el término “miocardiopatía diabética” y sugiriendo que la IC podía ser secundaria a enfermedad de pequeños vasos o a disturbios metabólicos. El término en cuestión sigue siendo algo confuso; en 2013, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) publicaron de manera conjunta la *“Guía para el manejo de la diabetes”*, en la que definen la miocardiopatía diabética como una condición clínica diagnosticada cuando ocurre disfunción ventricular en ausencia de aterosclerosis coronaria e hipertensión.

Varios estudios clínicos y experimentales han mostrado que la diabetes lleva a alteraciones funcionales, bioquímicas y morfológicas del corazón, algunas de las cuales pueden ocurrir incluso desde antes de hacerse el diagnóstico de la enfermedad. La resistencia a la insulina lleva a un incremento en los niveles sanguíneos de ácidos grasos libres los cuales empiezan a depositarse en el corazón produciendo lipotoxicidad. Debido al exceso de ácidos grasos como el principal sustrato energético del cardiomiocito en el paciente diabético, se produce una alteración de la fosforilación oxidativa y un incremento de las especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial. La hiperinsulinemia lleva a hipertrofia de los cardiomiocitos y la hiperglicemia puede conducir a inflamación microvascular, incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico. Además, la hiperglicemia persistente hace que algunos lípidos y proteínas se glicosilen llevando a la formación de los productos finales de la glicación avanzada (PFGA) conocidos por su sigla en inglés (AGE). Los PFGA se han asociado con depósito de colágeno intramiocárdico, aumento en la rigidez ventricular y disfunción diastólica. También la microvasculopatía y la disfunción autonómica cardíaca son otras dos alteraciones comunes en los pacientes diabéticos con IC. Tanto la glucotoxicidad como la lipotoxicidad son las causas primarias del incremento del estrés oxidativo e inflamación crónica que llevan a microvasculopatía en los pacientes diabéticos. La microcirculación coronaria disminuida lleva a isquemia miocárdica crónica y disfunción diastólica. La neuropatía autonómica diabética a nivel cardíaco produce taquicardia, intolerancia al ejercicio, hipotensión postural y disfunción sisto-diastólica. El aumento de la actividad autonómica puede estimular el sistema RAA (renina-angiotensina-aldosterona) aumentando el estrés hemodinámico por retención de sodio y vasoconstricción periférica y promoviendo la

remodelación miocárdica patológica. En los estados más avanzados de neuropatía autonómica cardíaca aparece denervación miocárdica regional y disminución del flujo de reserva coronaria. El efecto clínico neto de todas estas alteraciones es hipertrofia miocárdica, fibrosis intramiocárdica, rigidez ventricular, microangiopatía coronaria y, finalmente, compromiso de la contractilidad cardíaca.

En conclusión, es claro que además de la mayor asiduidad de enfermedad aterosclerótica e hipertensión arterial, hay suficiente evidencia que demuestra la existencia de una miocardiopatía diabética específica. Lamentablemente, aún se desconoce cuál es el biomarcador más sensible para detectar anormalidades miocárdicas tempranas en individuos asintomáticos con diabetes que sean susceptibles de intervención temprana y que permitan disminuir el riesgo de desarrollar IC a largo plazo.

Vasculopatía

La DM se ha redefinido como una enfermedad panvascular de origen metabólico. Cuando se diagnostica, más del 50% de los pacientes ya presentan compromiso de algún órgano blanco. El daño vascular se inicia desde mucho antes del diagnóstico clínico de la DM; los picos de glicemia post-postprandial inducen daño endotelial a pesar de tener glicemia basal normal. Estos picos glicémicos activan diferentes mecanismos (liberación de endotelina, glicosilación de proteínas funcionales, expresión de moléculas de adhesión y generación de especies reactivas de oxígeno, etc.) que llevan a daño vascular precoz y formación de placas ateroscleróticas difusas aunado a un estado de hipercoagulabilidad.

El diabético desarrolla micro y macro angiopatía por mecanismos concomitantes. A nivel de la microvasculatura hay remodelación, rarefacción, desbalance en la relación capilar/cardiomiocito, disminución de la angiogénesis y disfunción endotelial, y en el área macrovascular también hay disfunción endotelial, dilatación de la luz, engrosamiento de la pared del vaso y rigidez arterial. El endotelio es el pivote del daño vascular del diabético. Este se encuentra estratégicamente ubicado entre la sangre y los tejidos formando una barrera dinámica funcional. Pero al estar alterado por los mecanismos ya expuestos, deja pasar al espacio subendotelial macromoléculas que se oxidan como el colesterol LDL, con lo cual se generan cambios estructurales a nivel de la célula endotelial que la transforma de una célula protectora a una célula agresora, oxidada, inflamada y pegajosa. A su vez, las células de músculo liso también cambian su fenotipo desde una célula secretora a una célula proliferativa. Esta dupla endotelio-músculo liso interactúa facilitando el desarrollo de aterosclerosis.

Finalmente, el compromiso vascular en diferentes órganos es una triste realidad de la DM tipo 2. El paciente diabético tiene 20 veces más riesgo de ceguera que la población general, 25 veces más riesgo de insuficiencia renal terminal, 40 veces más riesgo de amputación, 2-5 veces más probabilidades de infarto de miocardio y 2-3 veces más riesgo de enfermedad vascular cerebral. Las variables que determinan cuál lecho vascular se afecta primero son los genes, el medio ambiente, la biomecánica vascular y algo o mucho del azar.

Enfermedad cerebrovascular

Los estudios epidemiológicos han sugerido que el riesgo relativo de sufrir un ataque cerebrovascular (ACV) es de 2 a 3 veces más alto en hombres diabéticos y de 3 a 6.5 veces más alto en mujeres diabéticas en comparación con la población no diabética. Dicho riesgo está influenciado por la severidad de la diabetes. El estudio ARIC mostró que el riesgo relativo de ACV fue más alto cuanto mayor era el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento antihipertensivo reduce drásticamente el riesgo de ACV en pacientes diabéticos. El estudio UKPDS mostró una reducción de 44% en la incidencia del ACV si se disminuía la presión arterial sistólica en 10 mm Hg. También se han visto resultados favorables en la reducción de las tasas de ACV en diabéticos con el uso de estatinas. En contraste con estos datos que demuestran claramente que el control de la presión arterial y la dislipidemia en pacientes diabéticos está asociado con una reducción en la incidencia de ACV, hay controversia sobre la eficacia de mejorar el control glicémico para lograr una reducción del riesgo de complicaciones macrovasculares, incluido el ACV. La evidencia disponible sugiere que el control estricto de la glicemia tiene muy poco efecto sobre la reducción de eventos macrovasculares en general.

Algunos estudios han sugerido que los pacientes diabéticos tienen peor pronóstico que los no diabéticos después de un ACV. En el estudio FINSTROKE que incluyó 4.390 pacientes con ACV isquémico de los cuales 25.1% eran diabéticos, la mortalidad a las cuatro semanas fue significativamente más alta en pacientes con DM tipo 2 que en los no diabéticos (20,0% vs. 16,9%, $p = 0,020$). Finalmente, el estado cognitivo de los pacientes con ACV también parece ser influenciado por la diabetes. Algunos estudios han demostrado que la DM es un fuerte predictor de demencia post ACV.

Mortalidad cardiovascular

La DM tipo 2 y sus complicaciones ha contribuido tremendamente a la carga de mortalidad y discapacidad mundial. En 2015 se catalogó como la tercera mayor causa de discapacidad ajustada, pues produjo 143 millones de eventos, lo que representa un incremento de 22% de 2005 a 2015. Además, se estima que en 2015 fallecieron 5 millones de personas debido a la DM, lo cual equivale a una muerte cada 6 segundos, cifras que la ubican en la séptima causa de mortalidad en el mundo. Las muertes cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos en todo el mundo. Se calcula que las muertes debidas a ECV explican más del 50% de todos los fallecimientos de pacientes con DM tipo 2 al año.

Detección de enfermedad aterosclerótica en pacientes asintomáticos

Los individuos con DM tipo 2 tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria severa obstructiva incluso sin presentar síntomas. La aparición de eventos cardiovasculares mayores, entre ellos infarto de miocardio, ocurren con frecuencia en diabéticos que eran asintomáticos hasta ese momento. Según el Centro para el Control de las Enfermedades en Estados Unidos (Centers for Disease Control), en 2014, de todas las muertes cardiovasculares en pacientes con diabetes, 34% ocurrieron sin síntomas previos de ningún tipo. Esto ha hecho que algunos autores promuevan la búsqueda de aterosclerosis subclínica en todo paciente diabético. Por el contrario, otros grupos defienden la heterogeneidad del riesgo en los pacientes con DM tipo 2 asumiendo que, si bien es cierto que los diabéticos en general tienen un riesgo cardiovascular más alto que el de la población sin diabetes, no es posible generalizar esto para todos los pacientes con DM. Las nuevas guías incluyen diferentes recomendaciones de tratamiento para los diabéticos sin otros factores asociados y que pueden ser considerados de bajo riesgo. A la fecha, la detección sistemática de la aterosclerosis subclínica, aún en pacientes con DM tipo 2 considerados de alto riesgo cardiovascular, permanece en el terreno de lo controversial. Las guías más recientes publicadas en 2018 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA por su sigla en inglés), no recomiendan realizar tamizaje para diabéticos de alto riesgo en parte debido a que estos pacientes de alto riesgo ya deben estar recibiendo terapia médica intensiva, una aproximación que provee beneficios similares al tratamiento invasivo de revascularización.

En general, todo paciente diabético debería tener un electrocardiograma anual. Si éste es normal, se deben analizar los factores de riesgo concomitantes e intervenirlos. Las pruebas de tamizaje con inducción de isquemia (ejemplo prueba de esfuerzo o ecocardiograma de estrés) en todos los pacientes diabéticos de alto riesgo, no mejoran los resultados clínicos ni se recomiendan en ausencia de anomalías electrocardiográficas. Las guías 2018 de la ADA justifican la búsqueda de enfermedad coronaria silente en los siguientes casos:

- Existencia de signos o síntomas de enfermedad cardiovascular como soplos carotídeos, historia de isquemia cerebral transitoria, ACV, claudicación intermitente, índice tobillo-brazo $< 0,9$ o enfermedad arterial periférica.
- Anormalidades electrocardiográficas como presencia de ondas Q.
- Presencia de algunos síntomas cardíacos inespecíficos como dolor torácico atípico, disconfort torácico o disnea inexplicada.

Debido a su fácil realización, bajo costo y alto valor predictivo negativo en pacientes diabéticos (cerca del 87%), la prueba de esfuerzo convencional debe ser considerada el test inicial para detección de isquemia miocárdica en la mayoría de los casos, excepto en pacientes con incapacidad para el ejercicio o con hallazgos electrocardiográficos de bloqueo completo de rama izquierda o alteraciones del ST en reposo. En esos casos, el ecocardiograma de estrés o el estudio de imagen de perfusión miocárdica son recomendados. La utilización de métodos diagnósticos no invasivos de manera rutinaria en pacientes diabéticos que no cumplan con los criterios mencionados, aun siendo de alto riesgo, no ha demostrado ser costo-efectiva. Sin embargo, continúan proponiéndose nuevos estudios diagnósticos para la búsqueda de aterosclerosis subclínica en diabéticos de alto riesgo, como el puntaje de calcio de las arterias coronarias, el índice tobillo-brazo, el grosor de la íntima-media carotídea y la angiografía de coronarias. De ellos, el puntaje de calcio de las arterias coronarias parece ser el que permite una mejor reclasificación del riesgo en diabéticos, pero no está justificado su uso rutinario.

Otro aspecto que viene investigándose en este tipo de pacientes asintomáticos y sin cambios electrocardiográficos, es el uso de biomarcadores séricos que seleccionen aquellos individuos que se beneficiarían de ir a un estudio diagnóstico más avanzado. Entre estos biomarcadores están la cistatina C, la porción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-pro BNP) y, más recientemente, la osteoprotegerina.

Tratamientos adicionales para reducir complicaciones cardiovasculares en los diabéticos

Cambios terapéuticos en el estilo de vida

Constituyen la piedra angular del tratamiento de todo paciente con diabetes. En algunos casos, puede ser la única intervención necesaria para el control de la hiperglicemia. La dieta apropiada y la actividad física correcta disminuyen la HbA1c hasta 0,6%. Por cada kilogramo de pérdida de peso, la HbA1c se reduce en 0,1%. En el seguimiento del *UK Diabetes Prospective Study* (UKPDS), se observó que los pacientes tratados sólo con dieta, lograban la meta de HbA1c ($< 7,0\%$) en el 25% a los 3 años, pero el porcentaje disminuía a menos del 10% a los 9 años.

El estudio Look AHEAD evaluó 5.145 pacientes diabéticos con obesidad o sobrepeso y promedio de edad de 58.8 años que fueron asignados de manera aleatoria a un programa intensivo de modificación del estilo de vida (disminución de la ingesta calórica y aumento de la actividad física) o a recibir soporte educativo usual, con un seguimiento máximo de 13,5 años. El desenlace primario comprendía un compuesto de muerte cardiovascular, infarto no fatal, ACV no fatal u hospitalización por angina. El desenlace secundario incluía los anteriores y además revascularización coronaria, endarterectomía carotídea, angioplastia coronaria, hospitalización por falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, o mortalidad total. A pesar de una clara reducción en la HbA1c y evidente mejoría en el acondicionamiento físico y todos los factores de riesgo cardiovasculares, el estudio se detuvo luego de 9,6 años sobre la base de la no superioridad de la intervención evaluada. Por tanto, no pudo probarse que los cambios terapéuticos intensivos en el estilo de vida reduzcan la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con al menos 5 años de evolución de la enfermedad y que pierden 2,5% más peso que el grupo control. Estos resultados sugieren que la intervención con dichos cambios debe ser más temprana en el curso clínico de la enfermedad, que se requiere un tiempo de seguimiento mayor para observar impacto en dichos desenlaces, o que la pérdida de peso necesaria para impactar los eventos cardiovasculares debe ser mayor. No obstante, el Look AHEAD sí mostró que los cambios terapéuticos en el estilo de vida se asocian con mayor tasa de remisión completa o parcial de la diabetes, menor desarrollo de enfermedad renal, menos asistencia para cuidados oculares y mejoría en condiciones como hipertensión, dislipidemia, depresión y apnea del sueño. Un análisis post-hoc del Look AHEAD encontró que quienes perdían al menos 10% de su peso corporal, tenían un 20% menos riesgo del desenlace primario y 21% menos riesgo del desenlace secundario (ambas diferencias estadísticamente significativas).

Control de la presión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es más frecuente en los diabéticos que en la población general. La prevalencia de HTA ajustada por la edad es del 57,3% en adultos norteamericanos con DM comparado con el 28,6% en personas no diabéticas, y son aún más altas en los pacientes de mayor edad. La hiperinsulinemia conduce a aumento del tono simpático y retención de sodio, mientras que la hiperglicemia inhibe la producción de óxido nítrico en el endotelio, que contrarregula la endotelina y la angiotensina II.

El control adecuado de las cifras de presión arterial en los diabéticos, ha demostrado reducción de la mortalidad y de las complicaciones micro y macrovasculares. El estudio UKPDS demostró que el tratamiento estricto de la presión arterial (promedio de 144/82 mm Hg) comparado con el grupo de tratamiento estándar de forma menos estricta (promedio 154/87 mm Hg), se asoció con disminución del 21% en infarto agudo de miocardio, 44% menos riesgo de AVC y 49% menos de enfermedad arterial oclusiva de miembros inferiores. Todo esto generó una reducción de 32% en la mortalidad relacionada con diabetes. El estudio HOT puso metas más estrictas de presión arterial diastólica (PAD), puesto que demostró que en el subgrupo de diabéticos hubo una reducción del 51% en la tasa de eventos cardiovasculares cuando se alcanzaba una PAD < 80 mm Hg en comparación con aquellos que alcanzaron PAD < 90 mm Hg. El tratamiento adecuado de la HTA en el diabético también se asocia con disminución de las complicaciones microvasculares e incluso con reversión de la nefropatía diabética en estados tempranos. Aunque cualquiera de los grupos de antihipertensivos es útil en el control de la presión arterial en diabéticos, los medicamentos que bloquean el eje RAA (renina-angiotensina-aldosterona) ofrecen a largo plazo resultados superiores de protección renal en comparación con otros fármacos antihipertensivos. Esto es particularmente cierto en los diabéticos con albuminuria.

El punto final de discusión se refiere a la meta de presión arterial que se debe alcanzar en un diabético hipertenso. La mayoría de las guías internacionales aceptan que la presión arterial en un paciente diabético debe ser < 140/90; las guías de la Sociedad Europea de Cardiología afirman que, con base en subanálisis del UKPDS y del estudio HOT, las metas de PAD deben ser menores de 85 mm Hg. Las guías 2018 de la ADA consideran que la mayoría de diabéticos hipertenso deben ser tratados para buscar una presión arterial < 140/90, pero que unas metas menores (por ejemplo < 130/80) pueden ser apropiadas en diabéticos de alto riesgo de ECV si toleran el tratamiento antihipertensivo en forma adecuada. Finalmente, las últimas guías para el tratamiento de la HTA del Colegio Americano de

Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) publicadas a finales de 2017, recomiendan tratar los hipertensos diabéticos para lograr una presión arterial < 130/80. En cuanto a las terapias antihipertensivas se recomienda:

- Emplear cualquiera de las familias de fármacos antihipertensivos pues todos han demostrado ser útiles y efectivos.
- Preferir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en presencia de albuminuria.
- No formular simultáneamente un IECA con un ARA-II.
- Prescribir más de un medicamento antihipertensivo ya que la mayoría de los pacientes necesitarán de varios fármacos para alcanzar las metas de presión arterial buscadas.

Control de los lípidos

Al igual que sucede en la población general, la reducción de los niveles de colesterol LDL se asocia con disminución de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2. Muchos de los grandes estudios de reducción del colesterol, han incluido un porcentaje significativo de pacientes diabéticos. Otros, como el CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), se han hecho exclusivamente con pacientes diabéticos. Este estudio fue el primer ensayo multicéntrico aleatorizado que evaluó de manera prospectiva el uso de estatinas en pacientes diabéticos tipo 2 sin ECV conocida. Fueron aleatorizados a recibir 10 mg/d de atorvastatina vs. placebo durante un promedio de 3,9 años; fue detenido antes de tiempo por el beneficio contundente en el brazo de atorvastatina (37% de reducción de eventos cardiovasculares, 27% de reducción en las muertes por cualquier causa y 48% de reducción en el riesgo de ACV). Un metaanálisis que incluyó 14 estudios clínicos y 18.686 pacientes para evaluar el uso de estatinas en diabéticos, demostró que por cada 39 mg/dl de reducción del colesterol LDL se lograba una reducción del 9% en la mortalidad total, 21% de reducción en los eventos vasculares mayores y 25% de reducción en la necesidad de revascularización coronaria. Los resultados de las intervenciones con estatinas en pacientes diabéticos han demostrado que los beneficios observados fueron independientes del nivel basal de colesterol LDL.

Se han propuesto dos esquemas de tratamiento con estatinas con base en la eficacia para reducir de manera continuada los niveles de colesterol LDL. Los esquemas de estatinas de intensidad alta son aquellos que generalmente permiten una reducción del colesterol LDL > 50%; los esquemas

de intensidad moderada logran reducciones del LDL entre el 30 y el 50% del valor basal.

✓ Esquemas de intensidad alta

- Atorvastatina 40-80 mg/d
- Rosuvastatina 20-40 mg/d

✓ Esquemas de intensidad moderada

- Atorvastatina 10-20 mg/d
- Rosuvastatina 5-10 mg/d
- Simvastatina 20-40 mg/d
- Pravastatina 40-80 mg/d
- Lovastatina 40 mg/d
- Pitavastatina 2-4 mg/d

Para definir el tipo de tratamiento y la meta de colesterol LDL que se debe alcanzar en el paciente con DM tipo 2, el primer punto a considerar es la existencia de ECV de cualquier tipo (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, etc.). Si es así, se deben emplear estatinas de alta potencia en las dosis más altas toleradas por el paciente, para alcanzar niveles de colesterol LDL < 70 mg/dl. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad Brasileña de Diabetes son aún más agresivos en la meta, y consideran que los pacientes diabéticos de más alto riesgo como los que continúan teniendo nuevos eventos cardiovasculares, deben tener niveles de colesterol LDL < 55 mg/dl (e incluso < 50 mg/dl). A los tres meses de iniciado el tratamiento se debe solicitar un nuevo perfil lipídico; si no se ha obtenido la meta de colesterol LDL se debe intensificar la terapia (si no recibe la dosis plena) o adicionar ezetimibe 10 mg/d. En el estudio IMPROVE IT se comparó el tratamiento combinado de ezetimibe más simvastatina versus simvastatina sola en pacientes mayores de 50 años con síndrome coronario agudo en los 10 días previos y con niveles de colesterol LDL $>$ de 50 mg/dl. La terapia combinada demostró ser más eficaz en la reducción de colesterol LDL y también en la disminución de las complicaciones cardiovasculares, mostrando particularmente mejores resultados en el subgrupo de diabéticos.

Si el paciente diabético no tiene enfermedad cardiovascular establecida, se tendrán en cuenta dos aspectos: la edad y la presencia de otros factores de riesgo asociados (cLDL > 100 mg/dl, hipertensión arterial, tabaquismo, historia familiar de cardiopatía isquémica y albuminuria). En los menores

de 40 años sin factores de riesgo no hay evidencia del beneficio de las estatinas. Si el paciente diabético menor de 40 años tiene factores de riesgo adicionales, se recomienda tratamiento con estatina de moderada intensidad. Los diabéticos mayores de 75 años sin enfermedad cardiovascular establecida constituyen un grupo en el que hay datos limitados del beneficio vs, el riesgo del uso de estatinas. Su utilización debe individualizarse con base en el perfil de riesgo. Se debe tener especial consideración en la prescripción en pacientes diabéticos mayores de 85 años debido a que la exposición a las estatinas de alta intensidad es probable que no aumente la expectativa de vida, pero sí incrementa el riesgo de eventos adversos. Finalmente, los pacientes diabéticos entre 40 y 75 años deben recibir terapia con estatina al menos de intensidad moderada adicional a los cambios terapéuticos en el estilo de vida para lograr metas de colesterol LDL < 100 mg/dl. Si existen factores de riesgo adicionales se debe administrar una terapia de alta intensidad con estatinas.

Varios estudios han reportado la incidencia de aparición de diabetes en pacientes que usan estatinas. Un estudio reportó un aumento del 0,3% en el riesgo absoluto de desarrollar diabetes a 5 años de seguimiento, en tanto que un metaanálisis de 13 estudios con más de 91.000 pacientes en tratamiento con estatinas mostró que por cada 255 pacientes tratados con estatinas durante 4 años se presentaba un caso nuevo de diabetes, pero se habían prevenido 5.4 casos de eventos cardiovasculares mayores. Con la evidencia disponible en la actualidad, no hay duda que los beneficios de la terapia con estatinas en diabéticos, superan los riesgos potenciales que se puedan presentar.

En pacientes diabéticos con ECV establecida que no alcanzan las metas de colesterol LDL a pesar de la estatina en la dosis máxima tolerada en combinación con ezetimibe, podría considerarse el uso de inhibidores de PCSK9 como evolocumab y alirocumab. La decisión de emplear estas moléculas debe evaluarse meticulosamente mediante análisis de costo-beneficio.

La terapia combinada de estatina y fibrato no se recomienda usualmente para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia leve a moderada (niveles de triglicéridos entre 150 y 400 mg/dl). El estudio ACCORD evaluó el beneficio de adicionar fenofibrato a la terapia con estatina en pacientes diabéticos. Aunque el desenlace primario no fue positivo, en el subgrupo de hombres con niveles de triglicéridos > 204 mg/dl y de HDL < de 34 mg/dl sí se observó un resultado favorable, por lo que pudiera considerarse su uso en pacientes diabéticos con las mismas características.

Terapias antitrombóticas

El mecanismo por el cual la DM altera la función plaquetaria es multifactorial. La hiperglicemia crónica y la resistencia a la insulina promueven la disfunción endotelial y aumentan la reactividad plaquetaria y el riesgo de trombosis. El ácido acetil salicílico (aspirina o ASA) ha demostrado ser efectivo en reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en prevención secundaria. Su beneficio neto en prevención primaria es más controvertido en pacientes con y sin diabetes. Todo diabético con enfermedad cardiovascular establecida debe recibir aspirina entre 81 y 100 mg al día de manera indefinida. Si hay intolerancia o alergia a la aspirina, puede emplearse clopidogrel 75 mg/d.

En estudios clínicos controlados en los que se analiza el beneficio del ASA, específicamente en pacientes con diabetes en prevención primaria, no se pudo mostrar de manera consecutiva una reducción significativa en los puntos finales duros. Un metaanálisis publicado en 2009 incluyó los seis grandes estudios clínicos con ASA para prevención primaria en la población general; en total se estudiaron más de 95.000 participantes, de los cuales casi 4.000 tenían diabetes. Este metaanálisis mostró que la aspirina reducía el riesgo de eventos vasculares graves en un 12%, especialmente por disminución del infarto agudo de miocardio no fatal. Los resultados fueron similares en pacientes diabéticos y no diabéticos, pero el intervalo de confianza fue más amplio para aquellos con diabetes debido a un número más pequeño de participantes; por tanto, la aspirina parece tener un efecto modesto en la reducción de eventos vasculares isquémicos en prevención primaria, con una disminución absoluta de los eventos dependiendo del riesgo subyacente del paciente. Este metaanálisis sugería que los resultados favorables se presentaban especialmente en hombres y que no había un efecto benéfico en mujeres. Sin embargo, las recomendaciones actuales promueven el uso de ASA en prevención primaria incluyendo hombres y mujeres mayores de 50 años con diabetes y al menos un factor de riesgo adicional (historia familiar de muerte prematura, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo o enfermedad renal crónica/albuminuria) que no presenten un riesgo elevado de sangrado (por ejemplo: edad avanzada, anemia). El uso de ASA en hombres o mujeres menores de 50 años con bajo riesgo no está indicado debido a que el escaso beneficio puede ser sobrepasado por el riesgo de sangrado, especialmente a nivel gastrointestinal. En los casos de riesgo intermedio, deben prevalecer las preferencias del paciente y el juicio clínico.

Los pacientes diabéticos que han sufrido un síndrome coronario agudo, deben recibir doble antiagregación plaquetaria con un antagonista del

receptor P2Y12 en combinación con aspirina al menos por un año. Es posible emplear clopidogrel 75 mg/d, prasugrel 10 mg/d, o ticagrelor 90 mg cada 12 horas. Algunos pacientes diabéticos con bajo riesgo de sangrado (jóvenes, sin antecedente de ACV, etc.) y alto riesgo isquémico (múltiples eventos cardiovasculares, lesiones complejas, varios stents implantados, etc.) se podrían beneficiar de extender la antiagregación plaquetaria dual combinando la aspirina con ticagrelor en dosis de 60 mg cada 12 horas.

Estudios de seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos

Los estudios enfocados a la evaluación de seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos, fueron una exigencia de la FDA (Food and Drug Administration) a finales de 2008 a raíz de las dudas que suscitaron las conclusiones de varios metaanálisis de rosiglitazona que sugerían un incremento en las tasas de infarto de miocardio. Estos nuevos estudios sólo están disponibles para los nuevos medicamentos antidiabéticos, y no fueron exigidos para los antidiabéticos que habían sido previamente aprobados.

Antidiabéticos convencionales

Metformina

El estudio UKPDS evidenció que el uso de metformina en población con exceso de al menos un 20% en su peso corporal ideal, resultó luego de 10.7 años en reducción de la mortalidad por cualquier causa del 36%, disminución de infarto de miocardio del 39% y reducción del 30% en el desenlace combinado de infarto de miocardio, muerte súbita, angina, ACV y enfermedad vascular periférica. El estudio HOME mostró que la adición de metformina a pacientes con insulina versus placebo más insulina, disminuía las complicaciones macrovasculares luego de 4,3 años a pesar de lograr el mismo control glucémico. Lamanna y colaboradores en un metaanálisis, exploraron los efectos de la metformina sobre eventos cardiovasculares y sobre la mortalidad, sin hallar incremento de los riesgos ni de los beneficios con su uso. El beneficio parece ser más evidente en pacientes jóvenes y que reciben tratamientos más prolongados.

Sulfonilureas

En el estudio UKPDS el grupo de intervención con sulfonilureas no mostró diferencias en la mortalidad ni en el riesgo de infarto de miocardio luego

de 10 años de intervención. En una cohorte danesa se comparó el inicio de metformina con otros medicamentos secretagogos y se determinó que glimepirida y glibenclamida se asociaron con una mayor mortalidad por cualquier causa; no hubo diferencias entre gliclazida y metformina. Finalmente, una cohorte canadiense de nuevos usuarios de gliburide o gliclazida, mostró mayor riesgo de síndrome coronario agudo o muerte con gliburide.

Pioglitazona

El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad cardiovascular durante 34 meses en el estudio PROACTIVE, no mostró diferencias en el desenlace compuesto primario, pero sí en el desenlace secundario que incluía mortalidad por cualquier causa, infarto no fatal y evento vascular cerebral. Además, se documentó un mayor riesgo de IC, pero sin incremento en la mortalidad por dicha causa. Esto generó una gran discusión metodológica sobre la validez estadística y/o clínica de un desenlace secundario positivo en presencia de un desenlace primario negativo. El estudio IRIS evaluó el uso de pioglitazona en pacientes insulino-resistentes con un ACV o isquemia cerebral transitoria recientes. En el seguimiento de 4.8 años se encontró que la intervención farmacológica reducía el riesgo de síndrome coronario agudo en un 29% y de un nuevo ACV isquémico en un 28%. Finalmente, un metaanálisis concluyó que la pioglitazona reduce eventos cardiovasculares mayores en personas con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes, pero incrementa el riesgo de falla cardíaca, edema y ganancia de peso. El estudio TOSCA.IT comparó la adición de pioglitazona o sulfonilureas (principalmente gliclazida y glimepirida) a metformina y halló una incidencia de eventos cardiovasculares similar en ambos grupos.

Insulina

En el estudio UKPDS el uso de insulina no mostró diferencias en desenlaces cardiovasculares respecto al grupo de control convencional. En el seguimiento sin intervención experimental, se observó una reducción del infarto de miocardio y cualquier desenlace relacionado con diabetes, fenómeno que ha sido denominado "memoria metabólica".

El estudio ORIGIN evaluó si la administración de insulina glargina temprano en la historia natural de la diabetes, podría reducir eventos cardiovasculares. Luego de un período de seguimiento de 6.2 años, no hubo ninguna diferencia entre los brazos. Algunos estudios han sugerido que las insulinas ultra-rápidas actuales pueden ser superiores a la insulina

regular en cuanto a protección cardiovascular. El estudio DEVOTE comparó insulina degludec vs. insulina glargina y encontró una tasa similar de eventos cardiovasculares con los dos tipos de insulina basal.

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

La dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4) es una enzima que degrada rápidamente las moléculas de GLP-1 endógeno circulante. Los inhibidores de dicha enzima enlentecen el catabolismo del GLP-1 permitiendo que su efecto de inducir la secreción pancreática de insulina, dure más tiempo.

Existen tres ensayos clínicos de no inferioridad, doble ciego, controlados, aleatorizados que evalúan la seguridad cardiovascular de los inhibidores de la DPP4.

El estudio SAVOR TIMI 53 evaluó el efecto de saxagliptina 5 mg/d (o 2.5 mg/d ajustado a filtración glomerular) vs. placebo en adición al manejo usual sobre el desenlace cardiovascular compuesto (el desenlace cardiovascular compuesto o MACE está conformado a su vez por tres desenlaces: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal). Incluyó 16.492 pacientes con DM tipo 2 y ECV establecida (en el 78%) o múltiples factores de riesgo cardiovascular (22%) seguidos durante 2.1 años. La HbA1c promedio fue de 8,0%. El desenlace primario ocurrió en el 7,3% de los pacientes del grupo de saxagliptina y en el 7,2% del grupo placebo, lo que demostró que saxagliptina tiene un efecto neutro comparada con placebo sobre el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, la tasa de hospitalización por IC fue un 27% mayor en el grupo de saxagliptina, efecto que fue evidente desde el sexto mes del tratamiento.

El estudio EXAMINE evaluó el efecto de la alogliptina, un inhibidor de la DPP4 no disponible en Colombia, y también mostró un efecto neutro sobre el desenlace combinado primario. Un análisis posterior del EXAMINE reportó mayor riesgo de hospitalizaciones por IC en el brazo de alogliptina, en los pacientes sin historia previa de falla cardíaca.

Finalmente, el estudio TECOS evaluó el efecto de sitagliptina (100 mg/d con tasa de filtración glomerular > 50 ml/min, o 50 mg/d con tasa de filtración glomerular entre 30 y 50 ml/min) vs. placebo en adición al manejo usual. El desenlace combinado o MACE incluyó cuatro componentes: mortalidad cardiovascular, infarto cardíaco no fatal, ACV no fatal y hospitalización por angina inestable. Incluyó 14.671 pacientes con DM tipo 2 y ECV establecida (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica) seguidos durante 3 años y con una HbA1c promedio de 7,2%. El desenlace primario ocurrió en el 11,4%

del grupo de sitagliptina y en el 11,6% del grupo placebo. El estudio demostró un efecto neutro de la sitagliptina sobre los desenlaces cardiovasculares, sin ningún efecto sobre la tasa de hospitalizaciones por IC.

En conclusión, los inhibidores de la DPP4 han demostrado tener un efecto neutro sobre el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. En 2016, la FDA advirtió que alogliptina y saxagliptina pueden aumentar el riesgo de hospitalizaciones por IC, así que antes de su formulación debe evaluarse la relación riesgo/beneficio en determinados pacientes.

Inhibidores del cotransportador tipo 2 sodio-glucosa

La familia de los inhibidores del cotransportador tipo 2 sodio-glucosa (SGLT2-I) actúan al impedir la reabsorción renal de glucosa en el túbulo contorneado proximal, con la consecuente glucosuria y reducción en los niveles plasmáticos de glucosa, al tiempo que poseen un efecto natriurético.

El estudio EMPA-REG OUTCOME evaluó la seguridad cardiovascular de empagliflozina en dosis de 10 y 25 mg/d vs. placebo adicional al manejo estándar en 7.028 pacientes diabéticos todos con ECV establecida, la cual fue definida por el antecedente de infarto cardiaco, enfermedad coronaria de uno o más vasos, historia de ACV isquémico o hemorrágico, o enfermedad arterial periférica oclusiva. El promedio de HbA1c fue de 8,1%. El desenlace combinado primario (mortalidad cardiovascular, infarto cardiaco no fatal y ACV no fatal) ocurrió en el 10,5% de los pacientes que recibieron empagliflozina y en el 12,1% del grupo placebo, lo que significa una reducción estadísticamente significativa del desenlace primario cardiovascular del 14%. Además, el brazo de empagliflozina tuvo una disminución del 38% de la mortalidad cardiovascular, del 32% de la mortalidad por cualquier causa y del 35% en las hospitalizaciones por IC, todos estadísticamente significativos. Uno de los aspectos llamativos del estudio, es que las curvas empiezan a separarse a favor de empagliflozina desde los primeros tres a seis meses de iniciado el tratamiento, lo que sugiere que los beneficios del fármaco se obtienen desde muy temprano. No hubo diferencias en el riesgo de infarto cardiaco no fatal ni ACV no fatal. Adicionalmente, las infecciones genitales (pero no las infecciones urinarias) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con empagliflozina.

El estudio CANVAS evaluó los efectos de canagliflozina (100 o 300 mg/d) sobre los desenlaces cardiovasculares, renales y de seguridad en general. Incluyó 10.142 pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular (65,6% con historia de enfermedad cardiovascular establecida y el resto con

factores de riesgo adicionales) con una HbA1c promedio de 8,2%. El desenlace combinado primario fue el mismo empleado en EMPA-REG OUT-COME (MACE de 3 partes) y fue 14% menor en el brazo de canagliflozina. No hubo diferencia en las muertes de causa cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, infarto cardiaco no fatal ni ACV no fatal, pero sí una reducción del 33% en las hospitalizaciones por IC. Los pacientes que recibieron canagliflozina tuvieron un riesgo de amputaciones 97% más alto que el brazo placebo (especialmente a nivel de los dedos de los pies o metatarsianos), al igual que mayor riesgo de infecciones genitales.

Tanto empagliflozina como canagliflozina mostraron reducción de la proteinuria y retraso en el deterioro de la función renal. Hoy se está a la espera de los resultados del estudio DECLARE con dapagliflozina, cuya publicación está prevista para el 2019.

En conclusión, los inhibidores de SGLT2 se han convertido en medicamentos antidiabéticos muy interesantes para los diabéticos con ECV establecida o con alto riesgo cardiovascular. Su principal efecto adverso es el incremento de las infecciones genitales, pero no de las infecciones urinarias. En el caso de canagliflozina, el incremento en el riesgo de amputaciones es el efecto adverso más llamativo. Los diferentes resultados en términos de mortalidad cardiovascular entre las dos moléculas evaluadas hasta el momento en estudios clínicos controlados, hace que no se pueda plan-tear con exactitud un efecto terapéutico de clase.

Agonistas de GLP-1

El GLP-1 endógeno se libera principalmente en el intestino después de la ingesta de alimentos y se une a su receptor a nivel pancreático aumentando la secreción de insulina. Sin embargo, el GLP-1 endógeno es degradado rápidamente por la enzima DPP4. Por tal razón, se han diseñado moléculas sintéticas que son agonistas del receptor de GLP-1 y altamente resistentes a la acción proteolítica de la DPP4.

A la fecha se han publicado cuatro estudios de seguridad cardiovascular con agonistas del receptor GLP-1: el estudio ELIXA con lixisenatide, LEADER con liraglutide, SUSTAIN-6 con semaglutide y EXSCEL con exenatide.

El ELIXA incluyó 606 pacientes con DM tipo 2 que habían tenido un síndrome coronario agudo u hospitalización por angina inestable en los 180 días previos. Fueron aleatorizados a recibir lixisenatide o placebo. El desenlace primario compuesto fue un MACE de cuatro partes: muerte de causa cardiovascular, infarto cardiaco no fatal, ACV no fatal y hospitalización por angina inestable. El desenlace primario no fue diferente entre los dos grupos (13.4% en el brazo de lixisenatide vs 13.2% en el brazo placebo). Tampoco

hubo diferencias en los componentes individuales del desenlace primario ni en la frecuencia de hospitalización por falla cardíaca. En conclusión, la adición de lixisenatide a la terapia convencional en pacientes con DM tipo 2 con un evento coronario reciente fue segura y tuvo un efecto neutro desde el punto de vista cardiovascular.

El estudio LEADER incluyó 9.340 pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular (81% con ECV ya establecida y el resto mayores de 60 años con factores de riesgo adicionales incluyendo albuminuria, HTA e hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo izquierdo o índice tobillo/brazo $< 0,9$) con HbA1c promedio de 8,7%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir liraglutide 1.8 mg SC al día vs. placebo. El desenlace primario compuesto incluyó tres variables: muerte de causa cardiovascular, infarto cardíaco no fatal y ACV no fatal, con un seguimiento de 3,8 años. El desenlace primario ocurrió en el 13,0% del brazo liraglutide y en el 14,9% del brazo placebo (reducción estadísticamente significativa del 13% en el desenlace primario); incluso cuando se expandió el desenlace primario sumando hospitalizaciones por angina inestable o por falla cardíaca, el beneficio persistía con liraglutide (12% menos en el brazo liraglutide vs. placebo). Además, los pacientes que recibieron liraglutide tuvieron 22% menos muertes de causa cardiovascular y 15% menos muertes por cualquier causa. No hubo diferencia en la tasa de infarto cardíaco no fatal, ACV no fatal ni hospitalizaciones por IC. A diferencia del estudio EMPA-REG OUTCOME, las curvas no se separan tempranamente en el tratamiento con liraglutide, sino hasta después de los 12 meses de iniciada la terapia. Los síntomas gastrointestinales fueron el efecto adverso más frecuente en la terapia con liraglutide, y la principal razón para suspender la terapia.

Otro agonista de los receptores de GLP1 aún no disponible en Colombia es el semaglutide. El estudio SUSTAIN-6 evaluó el efecto del semaglutide vs. placebo en 3.297 pacientes diabéticos con características muy similares a las del estudio LEADER. El desenlace primario de tres componentes se redujo en 26% en el brazo semaglutide. Este fue un estudio relativamente corto que fue diseñado para poder lograr la aprobación como medicamento antidiabético. El semaglutide fue aprobado para su uso en Estados Unidos por la FDA en diciembre de 2017.

Finalmente, en septiembre de 2017 fue publicado el estudio EXSCEL con exenatide de aplicación una vez a la semana. Este fue un estudio pragmático que incluyó 14.752 pacientes diabéticos de alto riesgo (73,1% con ECV establecida). Los pacientes se aleatorizaron a dos brazos para recibir exenatide 2 mg subcutáneos una vez por semana vs. placebo. En el estudio hubo una alta tasa de abandono del tratamiento original (43%

de abandono en el brazo de exenatide y 45,2% en el placebo) y tras una media de seguimiento de 3,2 años, el desenlace primario cardiovascular compuesto de tres variables no mostró diferencias entre los dos brazos; tampoco hubo diferencias en los componentes individuales ni en las hospitalizaciones por IC. Así, pues, exenatide de administración semanal demostró ser un medicamento seguro desde el punto de vista cardiovascular.

En conclusión, los agonistas de GLP1 han demostrado seguridad cardiovascular en los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, solo liraglutide ha demostrado superioridad en cuanto a reducción del desenlace primario, así como de la mortalidad de causa cardiovascular.

Propuesta de tratamiento para los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida

Los nuevos estudios de seguridad cardiovascular de los antidiabéticos, han demostrado por primera vez que existen cuatro medicamentos que reducen los desenlaces cardiovasculares en las poblaciones estudiadas. En la tabla 1 se resumen los resultados.

Tabla 1. Estudios de seguridad cardiovascular
con resultados positivos

Medicamento	Desenlace CV	Mortalidad CV	Hospitalización por ICC	Observaciones
Empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME)	Reducción del 14%	Reducción del 38%	Reducción del 35%	(-)
Canagliflozina (CANVAS)	Reducción del 14%	No hubo	Reducción del 33%	Incremento de las amputaciones en 97%
Liraglutide (LEADER)	Reducción del 13%	Reducción del 22%	No hubo	(-)
Semaglutide (SUSTAIN-6)	Reducción del 26%	No hubo	No hubo	No disponible en Colombia

Hasta el momento, ninguna de las guías para el tratamiento de la diabetes considera la existencia de enfermedad cardiovascular como el aspecto primordial al momento de iniciar una terapia. Todas siguen considerando el valor de HbA1c como el aspecto fundamental para seleccionar el tratamiento más apropiado (especialmente el número de fármacos con los que se debe iniciar la terapia). Las guías de ADA 2018 recomiendan que en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida se debe iniciar manejo con cambios terapéuticos en el estilo de vida y metformina, y subsecuentemente incorporar un agente con beneficio demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular (actualmente empagliflozina y liraglutide). Esto implica que estos pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida deben continuar de 3 a 6 meses sin el beneficio de medicamentos como empagliflozina o liraglutide en espera de alcanzar la meta de HbA1c con los cambios terapéuticos en el estilo de vida y la metformina. En caso de no alcanzar la meta deseada de HbA1c, debería adicionarse empagliflozina o liraglutide. Esto es ilógico, en especial con el tratamiento con los inhibidores de SGLT2, pues tanto el EMPA-REG OUTCOME como el CANVAS, mostraron que las curvas en la reducción de hospitalizaciones por IC se separaban desde las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Hay dos aspectos que los autores de este documento desean aclarar antes de presentar su propuesta de manejo. En primer lugar, la mayoría de pacientes incluidos en estos ensayos de seguridad cardiovascular, ya recibían metformina en el momento del inicio del estudio y continuaron usándola durante el desarrollo del mismo. En segundo lugar, tanto el EMPA-REG OUTCOME como el LEADER tuvieron como criterio de inclusión una HbA1c > 7.0%, es decir, hubo un número significativo de pacientes con HbA1c entre 7.0 y 9.0 que ingresaron en estos estudios y se beneficiaron de los resultados ya mencionados.

En opinión de los autores de esta publicación, todo paciente diabético tipo 2 con **enfermedad cardiovascular ya establecida** debe recibir tratamiento con empagliflozina o liraglutide independientemente del valor de HbA1c que tenga. La única excepción es el grupo de pacientes con HbA1c < 7.0% pues no existen datos que permitan hacer ninguna recomendación en esta población. No recomendamos la monoterapia inicial sólo con metformina en espera de alcanzar la meta de HbA1c.

Figura 1. Esquemas de tratamiento sugeridos según el valor de HbA1c en DM tipo 2 con ECV conocida

HbA1c: 7.0-10.0% → CTEV + Metformina + SGLT2-I / GLP1-A

HbA1c > 10.0% → CTEV + Metformina + GLP1-A + insulina

CTEV: cambios terapéuticos en el estilo de vida. SGLT2-I: empagliflozina. GLP1-A: Liraglutide.

Tabla 2. Recomendaciones para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

• Control de presión arterial:
<ul style="list-style-type: none">▪ Meta ideal: $\leq 130/80$ mm Hg▪ Antihipertensivos preferibles: IECA, ARA-2, bloqueadores de calcio<ul style="list-style-type: none">- Si hay albuminuria preferir IECA o ARA-2
• Control de lípidos:
<ul style="list-style-type: none">▪ Meta ideal: Colesterol LDL < 70 mg/dl▪ Estatinas recomendadas: Atorvastatina (40-80 mg/d) - Rosuvastatina (20-40 mg/d)▪ Si LDLc persiste ≥ 70 mg/dl a pesar de estatina de alta intensidad: Adicionar ezetimibe 10 mg/d. Si persiste fuera de metas con la adición de ezetimibe: Considerar un inhibidor de PCSk9 (evolocumab, alirocumab)
• Tratamiento antiplaquetario:
<ul style="list-style-type: none">▪ ASA 81-100 mg/d

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA-2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2.

Propuesta de tratamiento para los pacientes diabéticos de alto riesgo sin enfermedad cardiovascular establecida

Aunque de manera genérica todo paciente diabético tipo 2 se considera de alto riesgo, la realidad es que la tasa de complicaciones cardiovasculares no es la misma en todos ellos y depende de diferentes variables, entre ellas la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Los estudios de seguridad cardiovascular de los antidiabéticos han incluido también diabéticos de “alto riesgo” sin ECV establecida. La única excepción fue el EMPA-REG OUTCOME que incluyó exclusivamente pacientes con ECV establecida. En el estudio CANVAS, el 34,4% de los pacientes incluidos no tenían ECV establecida, pero se consideraban de alto riesgo pues debían tener 50 años o más y dos o más de los siguientes factores de riesgo:

- DM al menos de 10 años de duración
- Presión arterial sistólica > 140 mm Hg recibiendo medicamentos antihipertensivos
- Tabaquismo actual
- Micro o macroalbuminuria
- Colesterol HDL < 38,7 mg/dl

El estudio LEADER incluyó casi un 19% de los pacientes sin ECV establecida pero considerados de alto riesgo por tener edad de 60 años o más, con al menos uno de los siguientes factores de riesgo:

- Microalbuminuria o proteinuria
- Hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda
- Disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo
- Índice tobillo/brazo < 0,9

Todas las guías recientes de tratamiento de la diabetes hacen énfasis en la importancia de identificar la existencia de ECV establecida, pero no mencionan si el grupo de pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular (ejemplo un hombre de 68 años, con 15 años de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial mal controlada y albuminuria) pero sin ECV establecida, debe manejarse de manera similar al que ya tiene la patología cardiovascular conocida, o al diabético común.

Los autores de este documento recomiendan que los diabéticos sin enfermedad cardiovascular establecida, sean estratificados mediante variables sencillas; se considera un paciente de alto riesgo todo hombre o mujer diabética > 60 años y que tenga al menos dos de las siguientes características:

- DM de más de 10 años de duración
- Hipertensión arterial
- Tabaquismo
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura (antes de los 55 años en hombres o antes de los 65 años en mujeres)
- Micro o macroalbuminuria
- Depuración de creatinina < 60 ml/min
- Disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo sin importar la clase funcional
- Obesidad

Si se trata de un paciente de alto riesgo cardiovascular, se sugiere manejar de la misma manera que los diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida. Si no cumple con dichos criterios para considerarse de alto riesgo, puede manejarse de acuerdo con las guías locales o institucionales para el manejo de la diabetes.

Posibles efectos cardiovasculares de empagliflozina y liraglutide

Se desconocen los mecanismos exactos por los cuales estos medicamentos redujeron los desenlaces cardiovasculares en sus respectivos estudios.

Se han propuesto varias explicaciones que sugieren efectos hemodinámicos, metabólicos y hormonales para los inhibidores de SGLT2, y un efecto anti-aterosclerótico para los agonistas de la GLP-1. La respuesta rápida que se observa en los pacientes tratados con empagliflozina, sugiere que, al menos inicialmente, los mecanismos hemodinámicos pueden ser los más importantes. Uno de esos cambios consiste en la habilidad de los inhibidores de SGLT2 de reducir la presión arterial; en EMPA-REG OUTCOME se encontró una reducción de 5 mm Hg de la presión arterial sistólica y de 2 mm Hg de la presión arterial diastólica. Es posible que este efecto benéfico se observe especialmente en las primeras 12 semanas cuando el gradiente de presión arterial sistólica entre los dos brazos fue más grande

(5 mm Hg). Sin embargo, es poco probable explicar la magnitud de los resultados observados sólo por la reducción de la presión arterial. Una revisión sistemática de Emdin y colaboradores de 2015, demostró que al reducir la presión arterial (hasta 10 mm Hg incluso) en los diabéticos, se lograba una reducción significativa de los eventos CV mayores incluyendo ACV, así como menores reducciones en hospitalización por IC y en mortalidad. En EMPA-REG, por el contrario, se observó una gran reducción en las hospitalizaciones por IC y en la mortalidad cardiovascular, pero no se evidenció disminución del ACV. En otras revisiones, los diuréticos se han asociado con reducción de la mortalidad y del riesgo de ACV. Sin embargo, en EMPA-REG la reducción de la mortalidad fue mucho mayor de la observada con los diuréticos y no se determinó reducción en la tasa de ACV.

La otra explicación que ha tomado mucha fuerza últimamente, se refiere al incremento leve de los niveles de beta-hidroxibutirato observados en la terapia con inhibidores de SGLT2. En pacientes diabéticos que reciben empagliflozina, la glucosuria disminuye los niveles de glucosa sanguínea y la liberación de insulina, aumentando la concentración de glucagón en ayunas y postprandial. A nivel portal, se disminuye la relación insulina/glucagón lo cual incrementa la entrega de ácidos grasos libres al hígado estimulando la cetogénesis y llevando a una situación metabólica similar a la del ayuno prolongado. Este beta-hidroxibutirato es captado por diferentes tejidos entre ellos el corazón, pasando a convertirse en el sustrato energético preferido por encima de los ácidos grasos. A nivel cardiaco, la utilización de las cetonas disminuye el consumo de oxígeno y mejora el funcionamiento mitocondrial y la eficiencia cardiaca. Estos cambios ocurren relativamente pronto con el inicio de la terapia. Es probable que los efectos benéficos de la empagliflozina a nivel renal se deban en parte a este mismo mecanismo de cambio del sustrato energético en los riñones pasando a la utilización de cuerpos cetónicos.

Finalmente, existen también otras situaciones favorables que se presentan al emplear inhibidores de SGLT2 y que pueden contribuir a los resultados favorables observados: reducción de la adiposidad abdominal, del peso (2,3 kg en el EMPA-REG OUTCOME), de la rigidez arterial, del estrés oxidativo y de la hiperinsulinemia, y aumento del hematocrito.

Algo similar ocurre con la terapia con liraglutide pues existen varias hipótesis de los posibles mecanismos que permiten explicar los resultados favorables observados en el LEADER. Los agonistas de GLP-1 surgieron mediante la modificación de un péptido conocido como exendina-4, que se encontró en la saliva de un tipo de lagarto nativo de Norteamérica

conocido como monstruo de Gila. Se ha visto que la exendina-4 ejerce un efecto protector contra la apoptosis inducida por altas cargas de glucosa en cardiomiocitos de ratas neonatales, ya que suaviza la homeostasia del Ca_2^+ y el estrés del retículo endoplásmico.

Las acciones directas del GLP-1 sobre los islotes pancreáticos se traducen en niveles elevados de insulina y reducidos de glucagón, mientras que la acción del GLP-1 en el intestino se ha asociado con reducción de los niveles de lípidos circulantes. Estas alteraciones metabólicas disminuyen el aporte de ácidos grasos libres y aumentan la captación de glucosa en el corazón, lo cual podría explicar el aumento de la utilización de glucosa con la disminución del uso de ácidos grasos. Esto puede llevar al mejoramiento de la función del ventrículo izquierdo después de la activación sistémica de los receptores de GLP-1. También se ha observado un efecto directo de los agonistas de GLP-1 sobre las células inmunitarias, disminuyendo la inflamación y mejorando indirectamente el metabolismo del miocardio y su función contráctil. Finalmente, se han identificado acciones directas de los agonistas de GLP-1 sobre el sistema nervioso simpático que pudieran explicar los incrementos en la frecuencia cardíaca; la activación hipotalámica de los receptores de GLP-1 produce reducción del apetito, pérdida de peso y disminución de la adiposidad.

Diferentes estudios han demostrado que la administración de agonistas de GLP-1 mejora la función endotelial evaluada por vasodilatación medida por flujo. En animales, se ha demostrado mejoría en el flujo coronario, en la captación miocárdica de glucosa y en la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Otro aspecto importante de liraglutide fue su impacto favorable sobre el control de algunos factores de riesgo cardiovascular concomitantes, tal y como se pudo apreciar en el estudio LEADER. Aunque se ha visto una discreta reducción del colesterol LDL en los pacientes con agonistas de GLP-1, en general esta no alcanza a ser significativa. En el LEADER, los pacientes del grupo de liraglutide presentaron una pérdida de peso 2,3 kg mayor y presión arterial sistólica 1,2 mm Hg más baja. También se registró un incremento de la frecuencia cardíaca de 3 latidos por minuto.

Conclusiones

Los pacientes diabéticos tienen mayor probabilidad de presentar ECV en cualquiera de sus manifestaciones (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica aterosclerótica) en comparación con la población general. La DM tipo 2 se asocia además con un riesgo mayor de IC, incluso sin existir hipertensión arterial ni enfermedad

coronaria. Se estima que más del 50% de las muertes en diabéticos, se atribuyen a ECV. No obstante, las guías actuales no son partidarias de buscar enfermedad aterosclerótica de manera rutinaria en todo paciente diabético que no presente síntomas ni tenga alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia.

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida, el control estricto de la presión arterial, el control del colesterol LDL con estatinas potentes y el uso de antiplaquetarios como aspirina, son algunas de las medidas más importantes para lograr reducir complicaciones cardiovasculares. Recientemente, dos moléculas han sorprendido debido a la reducción de las complicaciones cardiovasculares y a las muertes de causa cardiovascular: un inhibidor de SGLT2 (empagliflozina) y un agonista del GLP-1 (liraglutide). El grupo de autores de este documento recomienda que todo paciente diabético tipo 2 con ECV ya conocida, debe recibir tratamiento con alguno de estos medicamentos independientemente del nivel de HbA1c que tenga. Si se trata de un paciente diabético sin ECV conocida, pero que es considerado como de “alto riesgo cardiovascular”, también se sugiere emplear empagliflozina o liraglutide como parte del tratamiento.

Financiación

Este documento se realizó con el apoyo financiero de NovoNordisk. El contenido y los conceptos emitidos en él, representan la opinión de los autores y el punto de vista de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Bibliografía

1. Abdelmoneim A, Eurich D, Gamble J, et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:22-9.
2. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular disease and type 2 diabetes: has the dawn of a new era arrived? *Diabetes Care.* 2017;40:813-20.
3. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-RG OUTCOME Study. *Diabetes Care.* 2016;39:717-25.
4. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309:F889-F900.
5. ACCORD Study Group Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85.

6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al; Action to Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
7. ADVANCE Collaborative Group et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
8. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7:396–403.
9. Altinova AE, Toruner F, Akturk M, et al. Relationship between serum osteoprotegerin, glycemic control, renal function and markers of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71:340–3.
10. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S86–S104.
11. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713–21.
12. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–74.
13. Bahtiyar G, Guterman D, Lebovitz H. Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016;16:116.
14. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–60.
15. Bando YK, Murohara T. Diabetes – related heart failure. *Circ J*. 2014;78:576–83.
16. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, et al. Physical activity and cause-specific mortality in men with type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med*. 2002;19:580–8.
17. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta- analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. May 10; 16:90 doi 10.1186/s12872-016-0256-9
18. Béjot Y, Giroud M. Stroke in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2010;36(Suppl 3):S84–7.
19. 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; 9:53. doi: 10.1186/s13098-017-0251-z.
20. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients

- with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1020–31.
21. Burgmaier M, Heinrich C, Marx N. Cardiovascular effects of GLP-1 and GLP-1-based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes? *Diabet. Med.* 2013;30:289–99
 22. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care.* 2018;41:14–31.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2014: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>.
 24. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
 25. Chudyk A, Petrella R. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34:1228–37.
 26. Chun YK, Lee YJ, Kim KW, et al. Serum Cystatin C is associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 Diabetes. A retrospective study. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15:24–30.
 27. Clifton P. Assessing the evidence for weight loss strategies in people with and without type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2017;8:440–54.
 28. Dhingra R, Vasan RS. Diabetes and the risk of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8:125–33.
 29. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-years follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:866–75.
 30. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
 31. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–39.
 32. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J.* 2008;29:2244–51.
 33. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314:52–60.
 34. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, 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;375:2215–22.

35. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108–14.
36. 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. *Circulation*. 2015;132:691–718.
37. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–91.
38. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S49–73.
39. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
40. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, et al. Effect of weight reduction on glycated hemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1295–305.
41. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;229(4):229–34.
42. Hansson L, Zanchetti A, Carruther G, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–62.
43. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228–39.
44. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2008;359:1577–89.
45. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1365–72.
46. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas de la FID*. Octava edición 2017. www.idf.org.
47. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:90–100.
48. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–20.
49. Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. *Clin Cardiol*. 2017;40:752–8.

50. Johnston C, Moreno J, Foreyt J. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:457–64.
51. Kaul S. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes with Antidiabetes Drugs: A Review of Principal Cardiovascular Outcome Results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 Trials. *Diabetes Care*. 2017;40:821–31.
52. Ken T, Hilmar G, Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32:1900–8.
53. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med*. 2013;19:567–75.
54. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation*. 2017;136:249–59.
55. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1654.
56. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:221–8.
57. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiol*. 2017;120 (1 suppl):S37–47.
58. Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: Prospective Cohort Study Among Women. *Diabetes Care*. 2014;37:3106–13.
59. Liao H-W, Saver J, Wu Y-L, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927.
60. Lipšic E, Westenbrink BD, van der Meer P, et al. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:22–9.
61. Lloyd-Jones D, Morris P, Ballantyne C, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92–125.
62. Lombardi C, Spigoni V, Gorga E, et al. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure. *Herz*. 2016;41:201–7.
63. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:913–21.
64. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2013;369:145–54.

65. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–502.
66. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44.
67. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
68. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:740–51.
69. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232:298–304.
70. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1115–22.
71. Nathan DM, Buse JD, Kahn SE et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013;36:2254–61.
72. Neal B, Perkovic V, MAhaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
73. Nikolaidis LA. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962–5.
74. Ninomiya T, Perkavic V, de Galan, B. Albuminuria and Kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1813–21.
75. Origin Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais DR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med*. 2012;367:319–28.
76. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:313–24.
77. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical trial results across drug classes. *Am J Cardiol*. 2017;120(1S):S17–27.
78. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57:1542–51.
79. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–57.
80. Pham SV, Chilton RJ. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017;120(1S): S53-8.

81. Reinhard H, Lajer M, Gall M-A, et al. Osteoprotegerin and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33:2561–6.
82. Richard RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*. 2015;385:2107–17.
83. Riederer P, Korezyn A, Ali S, et al. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm*. 2017;124:1431–54.
84. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.
85. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–13.
86. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311:2297–304.
87. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2007;100:824–9.
88. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Cardiol*. 2017;120(1):S28–36.
89. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1–45.
90. Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, et al. Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011;1:e000139.
91. Turner R, Cull C, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281:2005–12.
92. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
93. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
94. UK Prospective Diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–13.
95. Ussher JR, Baggio LL, Campbell JE, et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. *Mol Metab*. 2014;3:507–17.
96. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014;114:1788–803.

97. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–34.
98. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA /ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017. pii: S0735-1097(17) 41519 – 1.
99. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
100. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1499–504.
101. Yeboah J, McClelland RL, Pollonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–95.
102. Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:139–47.
103. Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2013;304:C508–18.
104. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: Effects of Pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;135:1882–93.
105. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547–55.
106. Yu OH, Filion KB, Azoulay L, et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care*. 2015;38:277–284.
107. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. EXAMINE Investigators. 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;385:2067–76.
108. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.



SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR