

Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales

Dr. Luis Alejandro Chaves Solano¹ & Dr. Hernán Bolaños Rodríguez²

1. Médico Endocrinólogo Universidad de Costa Rica. Servicio de Endocrinología Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Lindora Medical Center. Servicio de Emergencias Hospital Clínica Bíblica. Profesor Universitario Universidad de Ciencias Médicas. Costa Rica.
2. Médico Endocrinólogo Universidad de Costa Rica. Servicio de Endocrinología Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Hospital la Católica. Clínica UNIBE. Profesor Universitario en la Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

Recibido 22 de agosto de 2017. Aceptado 10 de noviembre de 2017.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2) es un equivalente de riesgo cardiovascular. Existe una gran variedad de fármacos para el control de la glicemia en los pacientes con DM-2, los cuales tienen diferencias en su perfil cardiovascular, unos han demostrado un beneficio en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares, otros tienen un efecto neutro, y en el caso de otros fármacos como las sulfonilureas y las tiazolidinedonas existe dudas sobre su seguridad cardiovascular. Siendo DM-2 un equivalente de riesgo coronario, es fundamental tomar en cuenta el perfil de riesgo cardiovascular de estos medicamentos a la hora de iniciar alguna de estas drogas y no solo su eficacia para controlar los niveles de glicemia. El objetivo de esta revisión es comentar sobre los estudios más recientes que evalúan el riesgo cardiovascular con el uso de los distintos antidiabéticos orales.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular, glicemia, antidiabético.

ABSTRACT

Cardiovascular Safety of Oral Antidiabetics

Diabetes Mellitus type 2 (DM-2) is an equivalent of cardiovascular risk. There is a wide variety of drugs for the glycemic control in patients with DM-2, which have differences in their cardiovascular profile, some have shown a benefit in reducing the risk of cardiovascular events, others have a neutral effect, and in the case of other drugs such as sulfonylurea and thiazolidinedione, there are doubts about their cardiovascular safety. Being DM-2 an equivalent of coronary risk, it is essential to consider the cardiovascular risk profile of these medicines when starting any of these drugs and not only their effectiveness in controlling glycaemia levels. The objective of this review is to comment on the most recent studies evaluating cardiovascular risk with the use of different oral antidiabetics.

Key words: diabetes mellitus type 2, cardiovascular risk, glycemia, antidiabetic.

Desde la publicación del estudio de Framingham¹ es conocido que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) presentan más riesgo cardiovascular que el resto de la población, encontrándose el doble de riesgo en hombres y el triple en mujeres diabéticas en comparación con los no diabéticos. Estos datos se corroboraron con el estudio MRFIT (Multiple Risk factor Intervention Trial)². Posteriormente en el estudio de Haffner S, *et al.*³, se encuentra que los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular establecida presentan el mismo riesgo de un infarto agudo al miocardio que los pacientes

que ya presentaron un evento coronario previo. Ya en el NCEP-ATP III, el cual se publicó en el año 2002, se considera a la DM-2 como un equivalente de riesgo cardiovascular⁴.

Debido a todo esto es importante que los medicamentos que se utilizan para el control glicémico sean seguros desde el punto de vista cardiovascular, y de ser posible que incluso disminuyan ese riesgo. El objetivo de esta revisión es repasar el perfil cardiovascular de los diferentes antidiabéticos orales.

METFORMINA

La metformina es junto a las sulfonilureas el medicamento antidiabético más conocido y estudiado; además según diferentes guías para el manejo de la DM-2 es el fármaco de primera línea debido a su potencia, costo y seguridad cardiovascular^{5,6}. En el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁷, en el subgrupo de pacientes obesos, donde 342 de ellos recibieron metformina y 951 insulina o sulfonilureas, se encontró una disminución de un 39% del riesgo de un infarto agudo al miocardio (IAM) en el grupo que utilizó metformina vs el grupo convencional. El problema con sacar conclusiones con base en estos datos del UKPDS son el poco número de pacientes en el brazo con metformina y algunas fallas metodológicas que se le han señalado al UKPDS.

El estudio de Kooy A, *et al.*⁸, el cual es un estudio randomizado, controlado, con 390 pacientes, comparando metformina vs insulina, en un seguimiento de 4.3 años también encontró una disminución del 39% en el conjunto de eventos macrovasculares en los pacientes que utilizaban metformina, con un NNT de 16.1 pacientes para prevenir un evento cardiovascular.

Otros estudios no encuentran beneficio, aunque si seguridad cardiovascular. Un meta análisis de Lamanna C, *et al.*⁹ realizado con 35 estudios aleatorizados que incluyen en total a más de 20 mil pacientes solo encuentra beneficio cardiovascular al comparar la metformina contra placebo. Además el estudio ADVANCE¹⁰ el cual tuvo un seguimiento de más de 5 años con pacientes de alto riesgo cardiovascular, los pacientes que utilizaron metformina no presentaron ninguna disminución en el número de eventos CV.

SULFONILUREAS

Este grupo de fármacos, los cuales son secretagogos de insulina, están entre los más utilizados en el mundo debido en gran parte a su bajo costo, esto a pesar de algunos datos que ponen en duda su seguridad cardiovascular. En este grupo se encuentran la sulfonilurea de primera generación glibenclamida (gliburide) y los de segunda línea glicipiride, glipizida y gliclazida¹¹. Estos últimos con efecto específico sobre los canales KATP del páncreas, mientras que la glibenclamida también actúa sobre los receptores presentes a nivel vascular coronario lo cual en teoría podría disminuir la capacidad de vasodilatación de estos vasos^{11,12}.

Tanto en los estudios UKPDS⁷ en el cual se utilizaron sulfonilureas de primera generación (clorpropamida y glibenclamida) como en el estudio ADVANCE¹⁰ en el cual se utilizó gliclazida no se encontró que existiera un aumento de los eventos cardiovasculares en los pacientes que utilizaron sulfonilureas.

Existen otros estudios que si encuentran aumento de los eventos coronarios con el uso de sulfonilureas; sin embargo, cuentan con el sesgo de utilizar como comparador a la metformina, como lo es el estudio de Roumi CL, *et al.*¹³ el cual es

un estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se encuentra un 26% y un 15% más eventos cardiovasculares con glibenclamida y glipizide que con metformina. Esto genera la duda de si las sulfonilureas son perjudiciales o si más bien es que la metformina es beneficiosa.

Un meta análisis publicado recientemente, realizado con 19 estudios donde se utilizaron sulfonilureas solo encuentra un aumento del riesgo cardiovascular en los estudios en los cuales el comparador es la metformina, en los que hay posibles sesgos o en los que el resultado primario es la mortalidad, siendo las sulfonilureas neutras en el resto de los estudios¹⁴. Otro estudio francés de tipo retrospectivo realizado con pacientes que habían presentado un IAM más bien encontró menor mortalidad en el grupo de pacientes con sulfonilureas (3.9%) vs otros antidiabéticos orales (6.4%); sin embargo, al subdividir a los que utilizaban glibenclamida contra a los que utilizaban sulfonilureas de segunda generación se encuentra que los que utilizaban la primera tenían una mortalidad del 7.4%, lo cual es mayor que el grupo que utilizaba otros antidiabéticos orales, mientras que en el subgrupo que utilizaba sulfonilureas modernas la mortalidad fue del 2.7%¹⁵, lo cual podría estar en relación a su especificidad por el KATP pancreático.

TIAZOLINEDIONAS

Este grupo de medicamentos, Rosiglitazona y Pioglitazona, los cuales son activadores de los receptores PPAR-gamma, en su momento se consideraron como los medicamentos ideales para el tratamiento de la diabetes ya que aumentan la sensibilidad a la insulina y disminuyen los marcadores de inflamación^{16,17}. Sin embargo, en el año 2007 se publica el estudio de Nissen S y Wolsky K, el cual es un meta análisis de 116 estudios de fase 2, 3 y 4 con rosiglitazona¹⁸. En este trabajo se encuentra un 43% más IAM y un 64% más de muertes cardiovasculares en los pacientes que utilizaban rosiglitazona que en los que utilizaban otros hipoglicemiantes. Esto produjo en ese año un gran revuelo en el ámbito de la endocrinología y terminó llevando al retiro de este fármaco del mercado.

La historia con la pioglitazona es distinta. El estudio PROactive¹⁹ fue un estudio aleatorio, doble ciego con más de 5 mil pacientes, diseñado para conocer la seguridad cardiovascular con el uso de la pioglitazona en el contexto de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En este se encontró una disminución no significativa del 10% en el conjunto de eventos cardiovasculares (muerte, IAM, evento cerebrovascular (ECV), amputación de miembros inferiores, revascularización coronaria o de miembros inferiores) en el grupo que utilizaba pioglitazona. Al analizar a los pacientes con un infarto al miocardio previo se encontró una reducción del 28% significativa de un nuevo evento coronario y en los que tenían un evento cerebrovascular previo, el riesgo de un segundo evento cerebral fue de un 48% menor. Además existen dos estudios, uno evaluando la progresión de la íntima media de la carótida²⁰, y otro el grosor de la placa en las

arterias coronarias²¹, en estos se encontró que este fármaco no solo podría disminuir la progresión de la placa sino que también disminuirla. La pioglitazona disminuye los niveles de triglicéridos y aumenta los de HDL-C, siendo neutro en cuanto a LDL-C, mientras que la rosiglitazona aumenta los niveles de LDL-C y es neutro en triglicéridos, aunque aumenta los de HDL-C¹⁷. Esto indica que estas dos moléculas aunque tienen en teoría un mecanismo de acción similar son muy distintas.

INHIBIDORES DE DPP-IV

La depilpeptidasa IV (DPP-IV), tiene entre sus funciones degradar las moléculas conocidas como incretinas, entre las que se encuentran el GLP-1 y el GIP. Estas moléculas tienen varias funciones metabólicas, aumentan la secreción de insulina, disminuyen la de glucagón, aumentan la saciedad y disminuyen el vaciamiento gástrico^{11,22}. Los inhibidores del DPP-IV son la sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina, esta última no disponible en Costa Rica. En promedio disminuyen la HbA1c en 0.7%^{11,22}.

El estudio Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in patients with Type 2 Diabetes (SAVOR)²³ fue un estudio de no inferioridad y el primero en evaluar la seguridad cardiovascular con el uso de estos fármacos, en ese caso saxagliptina. Este estudio fue realizado en pacientes de alto riesgo cardiovascular ya fuera que tuvieran una enfermedad cardiovascular establecida o que presentaran múltiples factores de riesgo coronario. Aunque el estudio fue neutro en cuanto al número de eventos cardiovasculares totales, si hubo una diferencia significativa en el número de hospitalizaciones por falla cardíaca (3.5% con saxagliptina vs 2.8% con placebo), esto encendió las alarmas sobre el posible riesgo del uso de IDPP-IV en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo dos estudios posteriores el EXAMINE²⁴ con alogliptina y el TECOS²⁵ con sitagliptina no encontraron ningún aumento del riesgo de falla cardíaca o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes también de alto riesgo CV. Un meta análisis publicado el año pasado de 54 estudios, con 74 737 pacientes no encontró un aumento en el riesgo de insuficiencia cardíaca con el uso de IDDP-IV, aunque al analizar la saxagliptina por separado si existe un aumento del 21% de riesgo para falla cardíaca²⁶. Estos datos hacen pensar que se debe de tener cuidado con el uso de saxagliptina en los pacientes con daño al miocardio o insuficiencia cardíaca, siendo el resto de los IDDP-IV seguros.

INHIBIDORES DEL SGLT2

Este grupo de fármacos, los cuales a diferencia de otros antidiabéticos orales su eficacia no depende en ninguna medida de la reserva pancreática de insulina, incluye a la empagliflozina, canagliflozina y a la dapagliflozina²⁷. Su mecanismo de acción es aumentar la glucosuria por medio de la inhibición de cotransportador de sodio-glucosa SGLT2 a nivel de túbulo proximal renal²⁷. Los inhibidores de SGLT-2

disminuyen levemente los niveles de PA sistólica como en 2-3 mmHg, además de que producen una leve disminución de peso de entre 2 y 3 kg^{27,28}.

El estudio Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPAREG) el cual fue un estudio randomizado con 7021 pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida, y una duración de 3.1 años fue el primer estudio de alta calidad y confianza que encontró un beneficio cardiovascular con el uso de un antidiabético oral. En ese estudio empagliflozina en dosis de 25 mg produjo una disminución del compuesto de eventos cardiovasculares (IAM no fatal, ECV no fatal, muerte cardiovascular), el cual era el outcome primario del estudio, de un 14% significativa vs el grupo control²⁸. La pioglitazona solamente había logrado una disminución de riesgo CV del 10% no significativo¹⁹ aunque con un compuesto de eventos cardiovasculares distinto a EMPA-REG, mientras que la metformina si presentó una disminución significativa en el UKPDS, aunque con los bias ya comentados⁷. Además en EMPA-REG la empagliflozina presentó una disminución de la hospitalización por falla cardíaca de un 35% vs el grupo control. La muerte cardiovascular fue un 48% menor con empagliflozina que con el grupo control. Sin embargo, no hubo una disminución del riesgo de IAM no fatal, de angina inestable ni de ECV no fatal, si no que más bien en este último punto hubo un aumento del 24% no significativo del riesgo²⁸ con el uso de empagliflozina. El hecho de que en este estudio la separación de la curva de eventos cardiovasculares fue previo a los tres meses hace pensar en que los efectos cardioprotectores de estos medicamentos son independientes de su efecto glicémico y de mejoría de PA, estando entra las posibilidades un efecto antiarritmogénico²⁷.

Está todavía pendiente la publicación del estudio CANVAS que evalúa la seguridad cardiovascular de canagliflozina, así como el DECLARE con dapagliflozina el cual se espera esté listo para el 2018.

ANÁLOGOS DE GLP-1

Este grupo de fármacos no son orales, si no que su administración es por la vía subcutánea. Sin embargo nos parece importante comentar brevemente sobre estos medicamentos debido a su importancia. Estos medicamentos además de mejorar algunos parámetros de riesgo cardiovascular ya que producen una leve disminución de peso (3-4 kg en promedio) y disminuyen muy levemente los niveles de presión arterial sistólica y diastólica²⁹, también tienen evidencia de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares³⁰. En el estudio Lariglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER), un estudio con pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, los que utilizaron liraglutide presentaron 13% menos eventos cardiovasculares (compuesto de IAM no fatal, ECV no fatal y muerte cardiovascular) que el grupo control. Datos similares se encontraron en el estudio con semaglutide donde hubo una disminución del riesgo CV

de un 24% con el uso de este fármaco³¹. Los resultados no fueron tan buenos en el estudio ELIXA con lixisenatide³², este inhibidor de GLP-1, el cual es menos potente que el liraglutide³³ fue neutro en cuanto a riesgo CV.

CONCLUSIÓN Y FUTUROS ESTUDIOS

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica, la cual es un equivalente de riesgo cardiovascular. En los últimos años han aparecido una nueva variedad de medicamentos para el control de los niveles de glicemia. Esto significa que a la hora de escoger el tratamiento hipoglicemiante para un paciente no solo se debe de valorar la potencia para disminuir la glicemia sino que también su perfil cardiovascular, y más tomando en cuenta que muchos de los pacientes con

DM también tienen otros factores de riesgo cardiovascular e incluso ya una enfermedad vascular establecida.

Además de los ya mencionados estudios CANVAS y DECLARE, también están corriendo dos estudios comparativos para determinar las diferencias en el perfil de seguridad cardiovascular de los distintos antidiabéticos¹². Uno es el estudio Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE) en el cual se va a comparar el riesgo cardiovascular de cuatro opciones terapéuticas, sitagliptina, glimepiride, liraglutide e insulina basal. Tal vez una limitación de este estudio es que no incluye a ningún inhibidor de SGLT2, pero ayudará a conocer de una forma más exacta la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas modernas. El otro estudio es el Cardiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA), que como indica su nombre va a comparar linagliptina vs glimepiride¹².

Tabla 1

Grandes estudios ya publicados diseñados para valorar el riesgo cardiovascular de los antidiabéticos orales e inhibidores de GLP-1

Estudio	Fármaco	Tipo de estudio	Característica de los pacientes	Resumen de los resultados eventos CV.
PROactive ¹⁹	Pioglitazona vs placebo	Randomizado, controlado, doble ciego	Enfermedad CV establecida	Disminución del 10% no significativa de los eventos CV. Disminución del 28% significativa de un nuevo IAM en pts con un IAM previo.
SAVOR ²³	Saxagliptina vs placebo	Randomizado, controlado, doble ciego	Enfermedad CV establecida o múltiples factores de riesgo	Neutro en cuanto a eventos CV. Aumento del 27% de hospitalización por ICC.
EXAMINE ²⁴	Alogliptina vs placebo	Randomizado, controlado, doble ciego	Síndrome coronario agudo 15-90 días previos	Neutro en cuanto a eventos CV. No aumento de hospitalización por ICC
TECOS ²⁵	Sitagliptina vs placebo	Randomizado, controlado, doble ciego	Enfermedad CV establecida.	Neutro en cuanto a eventos CV. No aumento de hospitalización por ICC
EMPA-REG ²⁸	Empagliflozina vs placebo	Randomizado, controlado, doble ciego	Enfermedad CV establecida	14% de disminución significativa del riesgo CV. 38% disminución significativa de muertes CV. 35% disminución significativa para hospitalización por falla cardíaca. Neutro para IAM y ECV.
LEADER ³⁰	Liraglutide	Randomizado, controlado, doble ciego	Enfermedad CV establecida	Disminución del 13% significativo de eventos CV. Disminución del 22% significativo de muerte CV.
SUSTAIN-6 ³¹	Semaglutide	Randomizado, controlado, doble ciego	Enfermedad CV establecida	Disminución del 26% significativo de eventos CV. Neutro en muerte CV.
ELIXA ³²	Liraglutide	Randomizado, controlado, doble ciego	IAM o angor inestable 180 días previos	Neutro en cuanto a eventos CV.

REFERENCIAS

- Kannel WD, McGill DL. Diabetes and Cardiovascular Risk Factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979;59(1):8.
- Stamle J, et al. Diabetes and other risk factors, and 12 yr cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434.
- Haffner S, et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in non Diabetic Subjects with and without prior Myocardial Infarction. *NEJM*; 339, 4:229-233.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Cholesterol in Adults (NCEP-ATP). Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III). *Circulation* 2002;106(25):3143.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care on Diabetes. *Diabetes Care* 2017 ; Vol. 40 Sup. 1.
- Canadian Diabetes Association. *Canadian Journal of Diabetes*. Abril 2013; Vol. 37, Sup. 1.

Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales

Dr. Luis Alejandro Chaves Solano & Dr. Hernán Bolaños Rodríguez



7. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
8. Kooy A, *et al.* Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):616-625.
9. Lammana C, *et al.* Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mr;13(3):221-8.
10. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* Jun 12 ,2008 358;24.
11. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th Edition. 2011 McGraw Hill.
12. Riddle M. Modern Sulphonylureas: Dangerous or Wrongly Accused. *Diabetes Care* 2017;40:629-631.
13. Roumi CL, *et al.* Comparative effectiveness of sulfonylureas and metformin on cardiovascular events on type 2 diabetes mellitus: a cohort study.
14. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40:706-714.
15. Zeller M, Danchin N, Simon D, *et al.*; French Registry of Acute ST-Elevation and Non STElevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4993-5002.
16. DeFronzo RA. From de triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 Apr;58(4):773-95.
17. Irons B, *et al.* Implications of Rosiglitazone and Pioglitazone on Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy.* 2006;26(2):168-181.
18. Nissen S, Wosky K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
19. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, *et al.*; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1279-1289.
20. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, *et al.* Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572-2581.
21. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, *et al.* PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299: 1561-1573.
22. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochemical Pharmacology* 83 (2012) 823-832.
23. Scirica B, *et al.* Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
24. William B, *et al.* Alogliptine after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2013;369:1327-1335.
25. Green J, *et al.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
26. Filion K, Suissa S. DPP-4 Inhibitors and Heart Failure: Some Reassurance, some Uncertainty. *Diabetes Care* 2016 May;39(5):735-727.
27. DeSantis A. Sodium -glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus.
28. Zinman B, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2015;373:2117-2128.
29. Jodar E. Características y tipos de agonistas del receptor de GLP-1. Una oportunidad más para la individualización terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2014;143(Supl. 2):12-17.
30. Marso S. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2016;375:311-322.
31. Marso S, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2016;375:1834-1844.
32. Pfeffer M, *et al.* Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Syndrome. *N Eng J Med* 2015;373:2247-2257.
- 33-Dungan K, DeSantis A. Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Up to date Nov. 21, 2016.

