

# 10

## Fármacos disponibles y mecanismo de acción

El tratamiento farmacológico se hace necesario cuando las medidas de cambio del estilo de vida no son suficientes para conseguir los objetivos de control de la glucemia.

La elección de un fármaco hipoglucemiante con el enfoque centrado en el paciente exige que se deban considerar la eficacia, el coste, los posibles efectos secundarios, la potencial ganancia de peso, las comorbilidades asociadas, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente. **GRADO C.**

En la actualidad, en España disponemos de varios grupos de fármacos que detallaremos a continuación.

### Metformina

- Es el fármaco de elección en el paciente con DM2, salvo intolerancia o contraindicación. **GRADO A.**
- Mecanismo de acción: disminuye la producción hepática de la glucosa y, en menor grado, aumenta la captación de la glucosa por el músculo e incluso reduce su absorción intestinal.
- Reduce la HbA1c de 1,5-2 %, sin provocar hipoglucemias.
- En todas las guías y algoritmos de tratamiento aparece como el fármaco de inicio en monoterapia por su eficacia, su efecto neutro sobre el peso, su ausencia de hipoglucemias, su mejora del perfil lipídico, su aceptable tolerancia y su coste económico favorable<sup>1</sup>. Puede utilizarse también en niños > 10 años en monoterapia o combinada con insulina.

- La dosis inicial normal es de 500 mg al día incrementándose su dosis progresivamente hasta los 1.000 mg/12 h, que es la dosis óptima. Un incremento paulatino de la dosis y su administración con las comidas puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte por estas causas<sup>2</sup>.
- Los efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y disminución de apetito) y las alteraciones del gusto son frecuentes. Debe suprimirse si aparecen náuseas, vómitos o deshidratación.
- Su uso a largo plazo puede asociarse a deficiencia de vitamina B12, por lo que hay que vigilar estos niveles (especialmente si existe anemia o neuropatía periférica). **GRADO B.**
- La aparición de acidosis láctica es muy rara, si no existen contraindicaciones absolutas y se suspende ante posibles causas precipitantes (situaciones agudas graves).
- Recientemente se ha modificado su ficha técnica respecto a su uso en insuficiencia renal, permitiéndose su empleo por encima de 30 ml/min (a menores dosis y con control exhaustivo de la función renal). Véase la Tabla 1.

**Tabla 1** Dosis de metformina en función del grado de filtrado glomerular

TFG ml/min	Dosis diaria (a dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
> 45	2.000 mg	Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima
30 - 44	1.000 mg	
< 30	-	La metformina está contraindicada

- Insuficiencia renal: se debe evaluar la TFG (tasa de filtración glomerular) antes de iniciar el tratamiento con metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

- Está contraindicada en casos de acidosis metabólica aguda, en cuadros agudos que puedan alterar la función renal (deshidratación, infección grave, shock, cirugía mayor), en enfermedades que puedan provocar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock) y en otras situaciones: insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- Medios de contraste yodados: la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

## Secretagogos

### a) Sulfonilureas

- Principios activos: glibenclamida, glipizida, glisentida, glimepirida y gliclazida retard.
- Actúan sobre la célula beta pancreática estimulando la liberación de insulina, por lo que pueden provocar hipoglucemias. Precisan, por tanto, que exista una reserva pancreática.
- Reducen la HbA1c en un 1,5-2 %.
- Se han de considerar cuando existe intolerancia o contraindicación a la metformina o asociadas a esta, valorando el balance riesgo-beneficio en relación con la eficacia, riesgo de hipoglucemia, el aumento del peso corporal, el coste económico (son los fármacos de menor coste) y las preferencias del paciente.
- Pueden ocasionar hipoglucemias graves y prolongadas que, a menudo, requieren atención hospitalaria. Debe insistirse en no omitir ninguna comida y reducir/suprimir la ingesta de alcohol.
- Gliclazida de liberación modificada (sobre todo) y glimepirida tienen menor riesgo de hipoglucemia grave y son de toma única diaria, por lo que resultan de elección en ancianos o para facilitar el cumplimiento.
- No deben utilizarse con TFG < 30 ml/min.
- Contraindicadas si existe alergia a sulfamidas y derivados (tiazidas).
- Deben suspenderse ante la existencia de cetosis, cirugía mayor, enfermedad hepática grave, traumatismos o enfermedades intercurrentes graves, embarazo y lactancia.

- En los estudios UKPDS<sup>3</sup> y ADVANCE<sup>4</sup> han demostrado su eficacia al reducir las complicaciones microvasculares. **GRADO A.** En el seguimiento (10 años después de finalizar) del UKPDS, se observó que esta reducción se mantenía y, además, existía una disminución de complicaciones macrovasculares en el grupo de intervención.

## b) Glinidas

- Principios activos: repaglinida, nateglinida (casi no se utiliza).
- Provocan la liberación rápida de la insulina almacenada en la célula beta, restableciendo el máximo de secreción de insulina que se produce inmediatamente tras la ingesta.
- Mecanismo de acción similar a las sulfonilureas (distinto receptor), con inicio de acción y eliminación más rápidos (4-6 h), con efecto predominante sobre la hiperglucemia postprandial, riesgo de hipoglucemia (con menor duración por su corta acción) e incremento de peso.
- Reducen la HbA1c entre 0,5-1,5 %.
- Son fármacos útiles cuando predomina la hiperglucemia postprandial, la insuficiencia renal y en caso de seguir horarios irregulares de comidas. **GRADO D.**
- La repaglinida puede utilizarse en todos los estadios de la insuficiencia renal. No puede utilizarse en insuficiencia hepática severa.
- No conviene asociar repaglinida con gemfibrozilo, pues aumenta el riesgo de hipoglucemia de manera significativa.
- Hay que tomarlas al inicio de las comidas (cuando contienen hidratos de carbono), en 3 dosis diarias y con el primer bocado. Si se suprime una de las ingestas, no tomar el fármaco.
- Amplio rango de dosis que, junto a las 3 tomas diarias, hace complicada su utilización.
- Se desconoce su impacto a largo plazo sobre las complicaciones crónicas (carecen de estudios a largo plazo sobre reducción de complicaciones y mortalidad).

## Pioglitazona

- Activa los receptores y activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR  $\gamma$ ) incrementando la captación de glucosa por los tejidos y

mejorando la sensibilidad a la insulina, sin aumentar su secreción (no produce hipoglucemias). Mejora el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular. Todo ello se traduce en la clínica en una disminución de la glucemia, una disminución de los ácidos grasos libres y triglicéridos, y una redistribución de la grasa corporal (disminución de la grasa abdominal).

- Puede reducir la HbA1c hasta 1,5 %. Su efecto tarda en observarse de 8-12 semanas.
- En el estudio Proactive<sup>5</sup> mostró una reducción no significativa de eventos cardiovasculares, con excepción de la insuficiencia cardiaca.
- En general, no es un fármaco de primera elección porque aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca, fracturas distales en mujeres, ganancia de peso, edema periférico y edema macular. Existen dudas sobre su asociación con un riesgo mayor de cáncer de vejiga.
- Puede utilizarse en insuficiencia renal (salvo en diálisis) y ser una alternativa en pacientes que no toleran o tienen contraindicación para el uso de metformina o sulfonilureas.
- Está contraindicada si existe insuficiencia cardiaca o hepática, cáncer de vejiga o hematuria macroscópica no filiada.

## Inhibidores alfa-glucosidasas

- Principios activos: acarbosa, miglitol.
- Disminuyen la absorción de los hidratos de carbono en el intestino delgado al inhibir de manera reversible las alfa-glucosidasas, que son necesarias para hidrolizar los polisacáridos a monosacáridos para su absorción, disminuyendo la hiperglucemia postprandial.
- Disminuyen la HbA1c un 0,5-0,8 %. No provocan hipoglucemias ni incremento de peso. Su papel es coadyuvante a otros antidiabéticos, cuando predomina la hiperglucemia postprandial. Se sitúa en segunda línea de tratamiento en combinación con otros fármacos orales o como alternativa a metformina si estuviese contraindicada. **GRADO D.**
- Algunos datos en prediabetes (estudio STOP-NIDDM<sup>6</sup>) señalan un efecto favorable de la acarbosa en disminuir el riesgo de desarrollar diabetes y en prevenir la enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio).

- Son fármacos poco utilizados por sus múltiples tomas (antes de cada comida) y por sus efectos digestivos (flatulencia, diarrea, etc.) muy frecuentes derivados de la fermentación de los carbohidratos no hidrolizados previamente en intestino delgado.
- Están contraindicados en enteropatías inflamatorias y en insuficiencia renal grave y cirrosis.
- Cuando se utiliza con secretagogos o insulina y se produce una hipoglucemia, el tratamiento debe consistir en administrar glucosa pura.

## Fármacos con actividad incretínica

- El GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y el GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), denominados incretinas, son péptidos segregados en el intestino delgado en respuesta a la glucosa de los alimentos. Ante una ingesta de carbohidratos, estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y disminuyen la secreción de glucagón (efecto incretínico). Además, retrasan el vaciamiento gástrico reduciendo la glucemia postprandial. Tienen una vida media corta (2-3 minutos), siendo inactivados por la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4). La acción es más potente con GLP-1.
- En la DM2 existe una disminución del efecto incretina, por lo que inhibir la enzima DPP-4 (potenciar el efecto incretínico) o fabricar análogos del GLP-1 (agonistas de los receptores del GLP-1) resistentes a la acción de la DPP-4, constituyen una nueva opción terapéutica.

### a) Inhibidores de la DPP-4

- Principios activos: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina.
- Evitan la rápida degradación del GLP-1 (bloqueando de forma temporal la DPP-4), prolongando su actividad biológica hasta 16 h. Con ello, aumentan la secreción de insulina mediada por glucosa y suprimen la secreción de glucagón con lo que reducen la producción hepática de glucosa.
- Reducen la HbA1c un 0,6-0,9 % y no producen hipoglucemias, siendo neutros con el peso. Son fármacos muy bien tolerados, aunque pueden producir infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, dolores articulares, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad.

- Los estudios de seguridad cardiovascular con saxagliptina (SAVOR-TIMI 53<sup>7</sup>), alogliptina (EXAMINE<sup>8</sup>) y sitagliptina (TECOS<sup>9</sup>) demostraron no inferioridad en cuanto a eventos cardiovasculares, aunque con saxagliptina se observó un ligero incremento en el ingreso por insuficiencia cardíaca en los pacientes en tratamiento con el iDPP-4, por lo que no debe utilizarse si está presente (**GRADO C**). Existe otro estudio de seguridad cardiovascular en marcha con linagliptina y no se ha realizado ninguno con vildagliptina.
- Pueden emplearse en monoterapia o asociados a otros antidiabéticos orales o insulina.
- Son fármacos que pueden utilizarse en la insuficiencia renal crónica, ajustando la dosis (no es necesario con linagliptina). Vildagliptina no debe emplearse en pacientes con enfermedad hepática (valores de enzimas > 3 veces el límite superior de la normalidad).
- Están contraindicados en enfermedades gastrointestinales graves. Existe vigilancia sobre su posible relación con la aparición de pancreatitis (casos muy raros) y enfermedad inflamatoria intestinal.
- En personas ancianas, los iDPP-4 son fármacos muy bien tolerados, que han demostrado su eficacia y seguridad a corto plazo. Al no inducir hipoglucemias ni ganancia de peso, ni presentar interacciones medicamentosas significativas, son una opción terapéutica muy atractiva para el tratamiento de la diabetes en este grupo de pacientes.
- Los iDPP-4 juegan un papel importante en el tratamiento de la DM2 según las principales guías de práctica clínica, pudiendo ser utilizados en cualquier escalón terapéutico. La mayor parte de las guías les sitúan en el segundo escalón en combinación con metformina o en el tercer escalón en combinación con otros dos fármacos.

## b) Análogos del GLP-1

- Principios activos: exenatida, lixisenatida, liraglutida, exenatida LAR y dulaglutida.
- Son péptidos con secuencia similar al GLP-1 humano pero que no son inactivados por la enzima DPP-4, por lo que su semivida de eliminación es más larga.
- Son fármacos inyectables por vía subcutánea, en 2 dosis diarias (exenatida), 1 vez al día (liraglutida y lixisenatida) o 1 vez a la semana (exenatida LAR y dulaglutida).

- Reducen la HbA1c alrededor de 1-2 % y provocan pérdida de peso (3-5 kg de media).
- Además de las acciones pancreáticas (estimulan la secreción de insulina y disminuyen la de glucagón) tienen acciones extra-pancreáticas (retraso del vaciamiento gástrico, disminución de apetito por saciedad, disminución de la producción de glucosa en el hígado, efectos protectores cardiovasculares y mejora de la función cardiaca).
- Más allá de la reducción de la HbA1c, presentan beneficios adicionales (pérdida de peso, reducción de la presión arterial, reducción del colesterol total y triglicéridos) que pueden suponer ventajas desde el punto de vista cardiovascular.
- El estudio LEADER<sup>10</sup> (liraglutida) ha demostrado disminución del objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACVA no fatal). El estudio ELIXA<sup>11</sup> (lixisenatida) determinó que no hay aumento del RCV en personas con DM2 que hubieran sufrido recientemente un síndrome coronario agudo; y el estudio EXSCCEL<sup>12</sup> (exenatida LAR) no mostró diferencias entre pacientes con DM2 con o sin enfermedad cardiovascular previa.
- No provocan hipoglucemias y presentan efectos secundarios digestivos frecuentes (náuseas, vómitos y diarrea) que suelen mejorar con el paso del tiempo y el ajuste de dosis. Se han notificado algunos casos de pancreatitis aguda, por lo que conviene informar a los pacientes de sus síntomas.
- Exenatida y lixisenatida están contraindicados en insuficiencia renal grave, mientras que dulaglutida y liraglutida pueden utilizarse con una TFG > 15 ml/min. Están contraindicados en enfermedades digestivas importantes.
- Por su coste elevado, precisan visado para ser utilizados y solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de la DM2 con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Además, se recomienda supervisar la respuesta y mantener el tratamiento con arGLP-1 solo si hay reducción de al menos 1 % en la HbA1c y una pérdida de al menos el 3 % del peso inicial a los 6 meses. **GRADO D.**

## Inhibidores SGLT-2

- Principios activos: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina.

- Reducen la reabsorción renal de la glucosa en el túbulo contorneado proximal, inhibiendo el sistema cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2), provocando glucosuria (entre 70-120 gramos al día) y, por consiguiente, disminución de la glucemia plasmática, reduciendo indirectamente la glucotoxicidad y mejorando la sensibilidad de la célula beta. Es un mecanismo independiente de la estimulación de insulina.
- Reducen la HbA1c en torno a un 0,5-1 % y presentan beneficios adicionales: pérdida de unos 3 kg de peso (por la pérdida calórica por la glucosuria —280-480 kcal/día— y por disminución de la masa grasa) y descenso de la presión arterial (por su efecto glucosúrico, natriurético y osmótico).
- Como efectos secundarios más frecuentes se observan infecciones genitales (candidiasis) y urinarias, desarrollo de cuadros de depleción de volumen (especialmente en población anciana, uso de diuréticos y antecedentes de hipotensión) y algún caso de cetoacidosis euglicémica, sobre todo cuando se han empleado (sin indicación aprobada) en DM1 o LADA.
- En el estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>13</sup>, empagliflozina ha demostrado (en prevención secundaria) una disminución muy significativa de la mortalidad cardiovascular, sobre todo por ingreso por insuficiencia cardíaca. Se recomienda especialmente en pacientes que han padecido un evento cardiovascular. **GRADO A.**
- El estudio CANVAS<sup>14</sup> con canagliflozina (frente a placebo) ha demostrado en pacientes con DM2 y elevado riesgo de enfermedad cardiovascular un menor riesgo de eventos cardiovasculares pero un mayor riesgo de amputaciones en dedos o metatarso. **GRADO A.**
- Se está desarrollando otro ensayo clínico con dapagliflozina.
- Deben utilizarse con TFG > 60 ml/min (empagliflozina y canagliflozina pueden mantenerse hasta 45 ml/min). No se recomienda su uso en situaciones de insuficiencia hepática grave.
- Aquellos pacientes con diabetes tipo 2, menores de 75 años, con función renal normal, sin antecedentes de infecciones genitourinarias de repetición, en los que existen asociados otros componentes del síndrome metabólico (sobrepeso, hipertensión...) y se encuentren en tratamiento con metformina o terapia combinada serían los candidatos ideales para el uso de este grupo de fármacos y, sobre todo, aquellos que tienen enfermedad cardiovascular establecida.

**Tabla 2** Efectos adversos de los distintos antidiabéticos

	Metformina	Sulfonil- ureas	Glitindas	Pioglitaz- ona	i-Alfa- glucosidasas	IDPP-4	arGLP-1	iSGLT-2	Insulina
<b>Hipoglucemia</b>	Neutro	Moderada/ grave	Leve	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderada a grave
<b>Peso</b>	Ligera pérdida	Aumento	Aumento	Aumento	Neutro	Neutro	Pérdida	Pérdida	Aumento
<b>Renal/GU</b>	Contraindica si TFG < 30 ml/min	Mayor riesgo hipoglucemias	Mayor riesgo hipoglucemias	Neutro	Neutro	Ajuste dosis (excepto linagliptina)	Contraindicada exenatida	No indica- dos TFG < 45 ml/min	Mayor riesgo hipoglucemia
							Possible beneficio liraglutida	Infecciones micóticas	
<b>Síntomas GI</b>	Moderado	Neutro	Neutro	Neutro	Moderado	Neutro	Moderado	Neutro	Neutro
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	Neutro	Mayor riesgo	Mayor riesgo	Moderado	Neutro	Possible riesgo saxagliptina	Possible beneficio liraglutida	Possible beneficio empagli- fozina	Mayor riesgo
<b>Enfermedad cardiovascular establecida</b>	Neutro	?	?	Puede reducir el riesgo de ACV	Neutro	Neutro	Possible beneficio	Possible beneficio	Neutro
<b>Huesos</b>	Neutro	Neutro	Neutro	Riesgo de pérdida ósea moderada	Neutro	Neutro	Neutro	Cuidado canaglifozil- na	Neutro
<b>Cetoacidosis</b>	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	CAD que ocurre en DM2 (estrés)	Neutro

Fuente: Modificada de AACE/JACE. Endocr Pract. 2017; DOI: 10.4158/EP161682.CS.

La Tabla 2 refleja algunas características de los distintos grupos terapéuticos para el tratamiento de la DM2.

## Insulina

- El tratamiento con insulina es necesario en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuyas células  $\beta$  han perdido una parte importante de su capacidad secretora de insulina.
- La insulinoterapia es el tratamiento más efectivo, reduciendo la HbA1c entre el 1,5-3 %. Sin embargo, por causas variadas, es habitual el retraso en la adición de insulina hasta fases muy avanzadas de la enfermedad.
- Puede utilizarse en monoterapia y asociada a cualquier otro antidiabético.
- En algunas ocasiones es necesario insulinizar en el momento del diagnóstico de DM2. Ello sucede en los enfermos que están sintomáticos, tienen HbA1c > 10 %, o niveles de glucemia > 300 mg/dl (**GRADO D**). Suponen situaciones urgentes para iniciar tratamiento con insulina para disminuir la glucotoxicidad (que está anulando la función de la célula beta).
- La insulinización en la DM2 debe instaurarse (de manera transitoria o definitiva) en pacientes que no están consiguiendo sus objetivos de control glucémico.
- Son situaciones de insulinización transitoria:
  - Contraindicación temporal de antidiabéticos orales.
  - Descompensación hiperglucémica o cetósica aguda en el contexto de enfermedades agudas intercurrentes (infecciones, IAM, ACVA...) o tratamiento con corticoides.
  - Traumatismos graves.
  - Cirugía mayor.
  - Embarazo.
- Se realiza insulinización definitiva cuando existe:
  - Contraindicación permanente de antidiabéticos orales.
  - Control glucémico deficiente en pacientes tratados con dos o más antidiabéticos no insulínicos (ADNI) a dosis plenas.
  - Enfermedades crónicas que contraindiquen el uso de ADNI (insuficiencia renal, insuficiencia hepática...).

- Los pacientes que reciban insulina precisan adecuada educación diabética sobre técnica de manejo de la insulina, monitorización de la glucemia, nutrición y reconocimiento y tratamiento de hipoglucemias.
- Las distintas modalidades de insulinización permiten adaptar el tratamiento a diversos tipos de pacientes con diferentes estilos de vida y condiciones.
- Puede producir efectos secundarios importantes: hipoglucemias frecuentes, aumento de peso, lipodistrofias (lipohipertrofia y lipoatrofia), abscesos infecciosos, edema insulínico y presbiopía.
- En el mercado existen numerosos preparados de insulina: insulinas basales, insulinas prandiales e insulinas premezcladas (Tabla 3).

**Tabla 3** Insulinas comercializadas en 2018

Insulina				Inicio	Pico	Duración
Prandiales	Análogos rápida	Aspart*	Ac. rápida	5-10 m	1 h	3-4 h
			Original	10-15 m	1-2 h	3-5 h
		Lispro*	U 100			
			U 200			
	Glulisina*					
	Rápida (regular)			30 m	2-4 h	6 h
Basales	Intermedias	NPH		1-2 h	4-8 h	12 h
	Prolongadas	Detemir*		1-2 h	Sin pico	16-20 h
		Glargina*	U 100	1-2 h	Sin pico	20-24 h
			U 300	1-2 h	Sin pico	36 h
		Degludec*		30-90 m	Sin pico	42 h
Mezclas	Rápida + NPH			30 m	Doble	12 h
	Aspart* + NPA*			10-15 min	Doble	12 h
	Lispro* + NPL*			10-15 min	Doble	12 h

\* Análogo de la insulina.

## → Mensajes clave

- Metformina sigue siendo el fármaco de elección al inicio del tratamiento de la DM2.
- Los nuevos fármacos (iSGLT-2 y arGLP-1) han demostrado beneficios cardiovasculares, más allá del simple control de la glucemia.
- La insulinización, por su potencia en bajar la HbA1c, se posiciona como el tratamiento de elección cuando los fármacos no insulínicos fracasan en el control de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Standards of Medical care in Diabetes-2017. American Diabetes Association. Diabetes Care. Volume 40/Suppl 1. January 2017.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Mathews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-64.
4. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560-72.
5. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, et al. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) Am Heart J 155: 712-717, 2008.
6. Chiasson JI, et al. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998 Oct;21(10):1720-5.
7. Scirica et al; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-1326.
8. White WB, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
9. Green JB, et al; for the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-242.
10. Marso SP, et al., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322.

11. Pfeffer MA, et al. for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.
12. Holman RR, et al., for the EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.
13. Zinman B, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
14. Neal B, et al., for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.