

Antidiabéticos orales y riesgo cardiovascular

Dra. María del Pilar Serra Sansone ¹

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible de alta y creciente prevalencia mundial. Las evidencias epidemiológicas indican que la diabetes es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). La hiperglucemia crónica es un factor estrechamente relacionado con el desarrollo de complicaciones microvasculares. Existen evidencias de que la mejoría del control glucémico determina beneficios a corto y largo plazo no solo en la prevención de alteraciones micro sino también macrovasculares. Con el objetivo de disminuir la hiperglucemia y sus complicaciones a corto y largo plazo, es que se han investigado, desarrollado y lanzado al mercado nuevos fármacos orales e insulinas con estructuras químicas y mecanismos de acción novedosos. Concomitantemente han surgido múltiples guías clínicas y consensos para la optimización del manejo de los diabéticos tipo 2. En las últimas dos décadas se ha acentuado el conocimiento y estudio de la incidencia de los diferentes tipos de medicamentos para la hiperglucemia en la determinación del riesgo cardiovascular. En este trabajo abordamos el tema de los fármacos orales para la diabetes y las evidencias actuales de su relación con el riesgo cardiovascular así como su posicionamiento en las guías clínicas actuales.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS
FACTORES DE RIESGO
HIPOGLUCEMIANTES

Summary

Diabetes mellitus is a chronic non-communicable disease with a high and steadily growing prevalence worldwide. The epidemiological evidence available indicates that it is a major risk for the development of cardiovascular disease (CVD). Chronic hyperglycemia is strongly associated with the occurrence of microvascular complications, and the existing evidence suggests that improving glycemic control results in both short and long-term benefits, preventing not only microvascular, but also macrovascular disease. Attempts to reduce hyperglycemia with its ensuing short and long-term complications have led to the development and introduction of new oral medications and insulins endowed with novel chemical structures and modes of action. Concomitantly, many clinical guidelines and consensus recommendations have been issued to optimize the management of type 2 diabetic patients. Great progress has been made in the understanding of the impact of the various types of sugar-lowering drugs on cardiovascular risk in the last two decades. This paper addresses the relevance of oral agents for the treatment of diabetes, and the evidence available of their association with cardiovascular risk, as well as their positioning in the current clinical guidelines.

Key words: DIABETES MELLITUS
RISK FACTORS
HYPOGLYCEMIC AGENTS

Epidemiología de la diabetes y riesgo de enfermedad cardiovascular

La diabetes mellitus (diabetes) se ha convertido en una epidemia mundial en ascenso. Los diabéticos configuran el 10% de la población adulta en Estados Unidos. y se calcula que existen 366 millones en todo el mundo ⁽¹⁾. En las dos últimas décadas la prevalencia de diabetes se ha multiplicado por dos

veces y media, configurando uno de los mayores desafíos para las organizaciones de salud a nivel mundial ⁽²⁾.

En Uruguay, la prevalencia de diabetes en la población adulta es de 8,0% según el Estudio de Prevalencia de Diabetes publicado en 2004, realizado con glucemias plasmáticas de laboratorio ⁽³⁾. Existe, además, 8,2% de la población en la cual se

1. Profesora Agregada. Cátedra de Endocrinología, Facultad de Medicina. Udelar.

Correo electrónico: mserra@hc.edu.uy

Recibido abril 13, 2012; aceptado julio 23, 2012.

define prediabetes por presentar una glucemia de ayuno alterada (entre 100 y 125 mg/dl). Este grupo comparte con el diabético un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones macrovasculares⁽⁴⁾, por lo que, sumando estos dos grupos, habría 16,2% de los adultos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que el resto de los habitantes de nuestro país, lo que equivale a 368.720 habitantes, de acuerdo a datos del Instituto Nacional de Estadística⁽⁵⁾.

Además del mayor riesgo de padecer ECV, los diabéticos tienen un riesgo mayor de morir por esta causa, particularmente las mujeres. Un metaanálisis de 37 estudios prospectivos comparó la mortalidad de causa coronaria en diabéticos contra no diabéticos. Este estudio involucró a 447.064 individuos, 45% de ellos de sexo femenino, incluyendo 24.714 diabéticos, y demostró que el riesgo relativo de morir por enfermedad coronaria se multiplica por dos entre los hombres (2,06, 95% IC: 1,81-2,34) y por tres en las mujeres (3,50, 95% IC: 2,70-4,53) que padecen diabetes⁽⁶⁾. Cuando se comparan los sexos, la mortalidad de causa coronaria en mujeres diabéticas resulta una vez y media mayor que la de los hombres diabéticos⁽⁶⁾.

En Estados Unidos la frecuencia de ECV ha descendido en la última década, tanto en la población general como en los diabéticos. Un análisis de 1.977 diabéticos de 30 a 79 años de edad que participaron del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en los períodos 1999-2000 y 2007-2008⁽⁷⁾, en los que se calculó el riesgo de ECV usando las herramientas de predicción del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), del Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) y del Framingham Heart Study, se comprobó que el riesgo de enfermedad coronaria a diez años se redujo de 21,1% a 16,4% ($p=0,001$) en la década. Estos cambios se explican, al menos en parte, por los hallazgos de una mejoría significativa del control metabólico medido por la hemoglobina glucosilada (HbA1c), de la presión arterial sistólica y del índice colesterol total/colesterol HDL, a pesar de no haberse modificado en forma significativa el tabaquismo. Sin embargo, estudios en la población de Framingham han evidenciado que en la última mitad del siglo XX el riesgo poblacional atribuible a la diabetes aumentó, vinculado al aumento de la prevalencia de diabetes, al contrario de lo que ocurrió con la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad, cuyo riesgo atribuible se redujo⁽⁸⁾.

En nuestro país, en el año 2009, la mortalidad por causa cardiovascular fue responsable del 30% de todas las defunciones⁽⁹⁾, confirmando una ten-

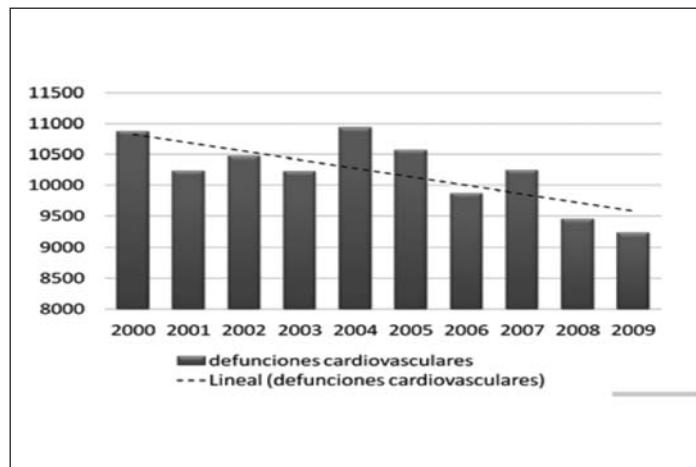


Figura 1. Mortalidad cardiovascular en Uruguay (reproducido de 9).

dencia decreciente en el período 2000-2009 (figura 1). No hemos encontrado datos locales de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en la diabetes.

La diabetes, consignada como causa principal de muerte, ocupa el séptimo lugar en nuestro país y el cuarto en mayores de 75 años⁽¹⁰⁾.

Objetivos en el control glucémico del diabético adulto

En el diabético adulto tipo 2, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁽¹¹⁾ y la American Diabetes Association (ADA)⁽¹²⁾ sugieren un nivel de HbA1c $\leq 7\%$ (excluyendo mujeres en gestación), ya que ello ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares. Si este objetivo es logrado desde que se diagnostica la diabetes y se mantiene a largo plazo, también se asocia a reducción en la enfermedad macrovascular. En pacientes con diabetes de corta evolución, larga expectativa de vida y sin ECV puede ser razonable un objetivo más estricto (HbA1c $\leq 6,5\%$), siempre y cuando curse sin hipoglucemias significativas ni otros efectos adversos. En personas con hipoglucemias frecuentes, expectativa de vida limitada; complicaciones micro o macro vasculares avanzadas o condiciones comórbidas severas, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos (HbA1c $<8\%$).

En diabéticos de larga data en los cuales es difícil lograr un buen control glucémico a pesar del autocontrol frecuente y una adecuada educación, se aconseja la intensificación tanto del automonitoreo glucémico como del tratamiento, incluyendo el empleo de múltiples agentes hipoglucemiantes o el uso de insulina basal asociado, o ambos. En casos de no lograr el objetivo se requerirá de un plan de insulina intensificado (plan de in-

sulina basal asociado a múltiples dosis de insulina o análogos de acción corta).

En cualquier caso el tratamiento y sus objetivos deben ser personalizados, teniendo en cuenta la duración de la enfermedad, la edad, expectativa de vida, condiciones comórbidas, ECV conocida, complicaciones microvasculares avanzadas, e hipoglucemias inadvertidas frecuentes.

Medicamentos para el tratamiento de la diabetes

Los primeros hipoglucemiantes orales, sulfonilureas de primera generación (clorpropamida, tolbutamida), surgieron hace más de 50 años, seguidos por los de segunda generación (glibenclamida, glicazida) y más recientemente por la tercera generación (glimepiride). Hasta la década de 1980 se dispuso únicamente de esta clase de fármacos anti-diabéticos orales. Luego aparecieron las biguanidas: primero la fenformina y posteriormente la metformina. Durante casi tres décadas estas fueron las dos clases de medicamentos orales disponibles para el tratamiento de la hiperglucemia. Es a partir del año 2000 que ingresan al mercado varias clases de drogas con diferentes mecanismos de acción y con diversos fármacos dentro de una misma clase. Se dispuso en forma sucesiva de los inhibidores de las alfa glucosidasas (acarbose); tiazolidinedionas o glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona); insulinosecretores de acción corta, las metiglinidas o glinidas (nateglinida y repaglinida), y finalmente las incretinas. Dentro de esta última clase, son de prescripción oral los inhibidores de la enzima dipeptil dipeptidasa IV (DPP4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina).

Además de disponer de los diferentes fármacos como monodroga, durante la última década asistimos a la aparición de combinaciones de medicamentos de diferente clase y con diferentes dosis. A este arsenal terapéutico debemos agregar la aparición de nuevas insulinas, de análogos de insulina de acción corta y sostenida; así como también el subgrupo de las incretinas análogos de glucagon-like peptide 1 (GLP1), que se prescriben por vía subcutánea, estos últimos aún no disponibles en el país. Es así que el tratamiento farmacológico del paciente diabético se ha tornado complejo y requiere necesariamente de información y adiestramiento en el manejo de estas drogas. En la tabla 1 podemos ver los antidiabéticos disponibles como monodroga, sus mecanismos de acción, vía de administración y disponibilidad en Uruguay.

En nuestro país aún se dispone de clorpropamida y fenformina aisladas y en combinación entre

ellas, así como esta última combinada con glibenclamida. Sin embargo estas no figuran en los algoritmos terapéuticos de las diferentes organizaciones que se ocupan del tema, ya que han sido retiradas prácticamente en el mundo entero por el riesgo de efectos no deseables como la acidosis láctica por fenformina, o la hipoglucemía severa con la clorpropamida. También es posible encontrar en nuestro medio tolbutamida, sulfonilurea de primera generación, la que ha caído en desuso por el advenimiento de generaciones más nuevas dentro del mismo tipo y mecanismo de acción. En cuanto a la rosiglitazona, ha sido retirada del mercado norteamericano y europeo. Sin embargo en el Consenso de la ALAD, de 2010 (11), así como en algunos consensos o guías clínicas, persiste en el algoritmo terapéutico.

Las combinaciones de fármacos que se hallan disponibles se presentan en la tabla 2.

Hipoglucemiantes orales en el algoritmo terapéutico del diabético tipo 2

Hasta la década de 1990 la aproximación terapéutica del paciente diabético era muy variable. En 1995 se publican los estándares de la ADA y de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y a partir del 2000 surgen múltiples guías clínicas y consensos en diferentes países y continentes, con criterios en muchos casos disímiles en cuanto al diagnóstico, manejo y objetivos terapéuticos, lo que plantea dificultades tanto en la práctica diaria como en la investigación.

El algoritmo terapéutico del consenso 2010 de ALAD se presenta en la figura 2.

La mayoría de los algoritmos actuales indican a la metformina desde el inicio asociada a los cambios del estilo de vida. Una excepción a esto es la guía de la American Association of Clinical Endocrinology (AACE), la que propone en el paso inicial a la metformina y a otros sensibilizadores de insulina, incretinas y acarbosa. Cuando no se logran los objetivos de glucemia, se deben adoptar las modificaciones necesarias en lapsos no mayores a tres meses para evitar que el paciente persista en hiperglucemia crónica (14-17).

Recientemente se ha publicado un documento de consenso de la ADA y de la EASD (18). El mismo es una actualización de las guías clínicas, en la que se aconseja el manejo de la hiperglucemia centrado en cada paciente en particular. Para el diseño de la estrategia o selección del tratamiento de la diabetes en este documento se sugiere tener en cuenta además de la hiperglucemia: edad, peso, sexo, etnia, aspectos genéticos, duración de la enfermedad y, fundamentalmente, las comorbilidades (enfermedad corona-

Tabla 1. Medicamentos para el tratamiento de la diabetes (modificado de 12 y 13)

Mecanismo de acción	Clase	Nombre	Vía de administración	Disponible en Uruguay
Aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa	Sulfonilureas	Glibenclamida Glimepirida Gliclazida	Oral	Sí
	Metiglinidas	Repaglinida Nateglinida	Oral	Sí/No
Aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón	Inhibidores de DPP4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	Oral	Sí
	Agonistas del receptor de GLP1	Exenatida Liraglutida	Subcutánea	No
	Análogos de amilina	Pramlintida		No
Disminuyen la insulino-resistencia	Biguanidas	Metformina	Oral	Sí
	Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona	Oral	Sí
Disminuyen las excursiones de glucosa actuando en el tracto digestivo	Inhibidores de las alfa glucosidasas	Acarbosa	Oral	Sí
	Secuestrador de ácidos biliares	Colesevelam		No
Inhiben la resorción de glucosa a nivel renal	Inhibidores de cotransportador Na/Glucosa tipo 2 (SGLT2)	Dapagliflozin	Oral	No
Activan receptores de dopamina D2	Aumenta la sensibilidad a la insulina	Bromoergocriptina	Oral	Sí
Inulinas y análogos de insulina	Insulina basal Insulina prandial	Insulina NPH Insulina cristalina	Subcutánea	Sí
	Análogos basales	Glargina Detemir	Subcutánea	Sí
	Análogos prandiales	Lyspro Aspart Glulisina	Subcutánea	Sí

ria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y/o hepática, presencia de hipoglucemias, etcétera). El concepto que se desea transmitir es: “Proveer cuidados en salud del diabético, debe referirse y responder a las preferencias del paciente, sus necesidades y valores, de tal manera de que toda decisión clínica tenga en cuenta estos aspectos”.

El algoritmo terapéutico presenta algunas diferencias con las anteriores como se observa en la figura 3.

Consideraciones a tener en cuenta en el diabético tipo 2

El nuevo documento ADA/EASD recientemente publicado define varias situaciones que deben ser

Tabla 2. Combinaciones de fármacos antidiabéticos

Metformina + glibenclamida
Metformina + glimepirida
Metformina + sitagliptina
Metformina + vildagliptina
Metformina + saxagliptina
Metformina + rosiglitazona
Metformina + pioglitazona
Clorpropamida + fenformina
Fenformina + glibenclamida

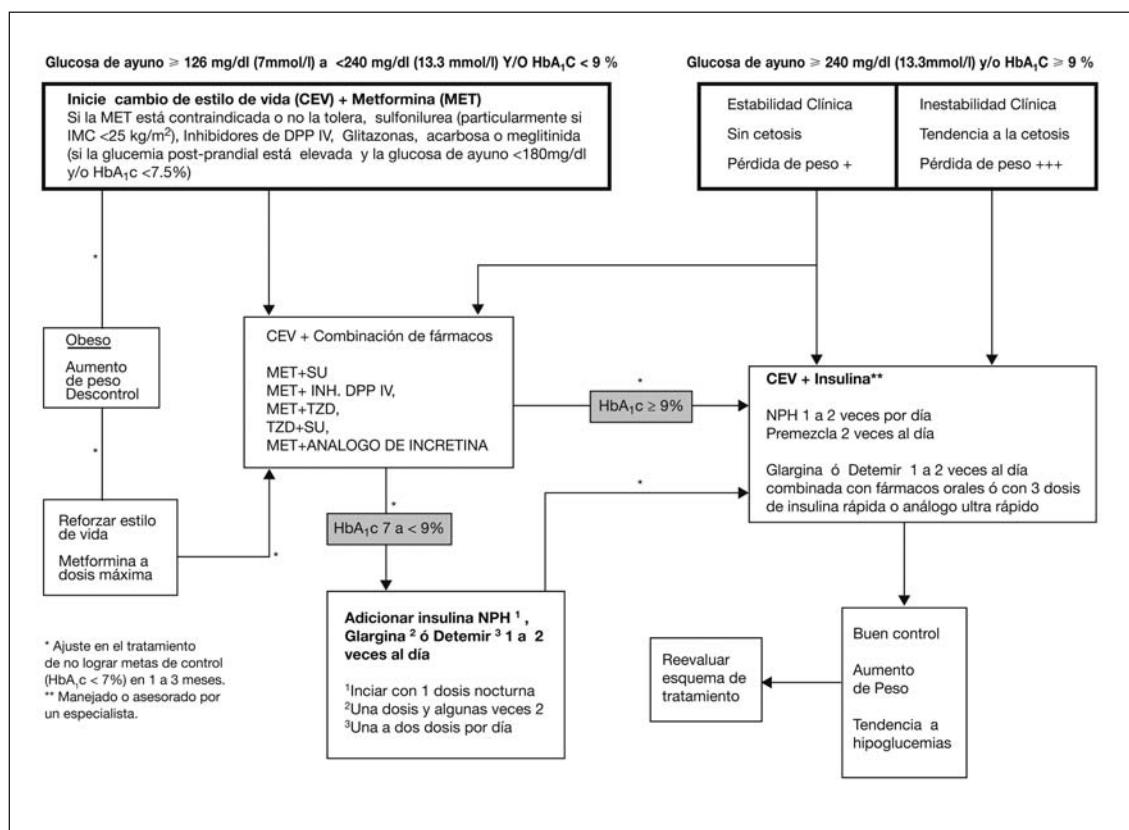


Figura 2. Recomendaciones para el manejo farmacológico del paciente con diabetes tipo 2. ALAD 2010.

consideradas al momento de diseñar la estrategia terapéutica.

a) **Consideraciones respecto a riesgo y comorbilidades.** El diabético adulto mayor tiene menor expectativa de vida, mayor riesgo y frecuente asociación de enfermedad cardiovascular y disminución del filtrado gromerular. Asimismo existe un mayor riesgo de efectos adversos derivados de la polifarmacia y mayor riesgo de secuelas permanentes por episodios de hipoglucemia. Teniendo en cuenta estos aspectos, el documento propone objetivos de HbA1c menos estrictos $< 7.5\%$ a 8% y tener presente la seguridad de los fármacos propuestos para su tratamiento en relación con las características individuales.

b) **Consideraciones vinculadas al peso del paciente.** La mayoría de los diabéticos tipo 2 son obesos. En ellos se deben intensificar los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina es de utilidad. En caso de no lograr los objetivos de control glucémico recordar que los -DPP4 son neutrales en relación con el peso a diferencia de los otros fármacos. Los análogos de GLP1, no disponibles aún en nuestro medio, han demostrado tener la cualidad de descender en forma mantenida el peso en estos casos. En

los pacientes que tienen obesidad severa o mórbida, se debe individualizar la posibilidad de realizar cirugía bariátrica. En diabéticos delgados considerar el grupo de los Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). Si este fuera el caso, la terapéutica es el uso de insulina.

c) **Consideraciones sobre género, etnia y formas familiares de diabetes por mutaciones genéticas como los Maturity Onset Diabetes in Young (MODY).** En cuanto a diferencias de género debe recordarse que en mujeres postmenopáusicas con riesgo o presencia de baja masa ósea, el uso de glitazonas determina mayor riesgo de fracturas óseas en sectores poco frecuentes de la osteoporosis menopáusica o senil. Los latinos tienen mayor insulinorresistencia, mientras que los asiáticos más claudicación funcional de la masa de células beta pancreática. Algunas formas de los MODY responden al uso de sulfonilureas o insulina.

d) **Consideraciones relacionadas a enfermedad cardiovascular.** Considerar los efectos de la metformina en cuanto a disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, las sulfonilureas en cuanto al riesgo de hipoglucemias y posible asociación con mayor mortalidad por ECV y las evidencias actuales del potencial de

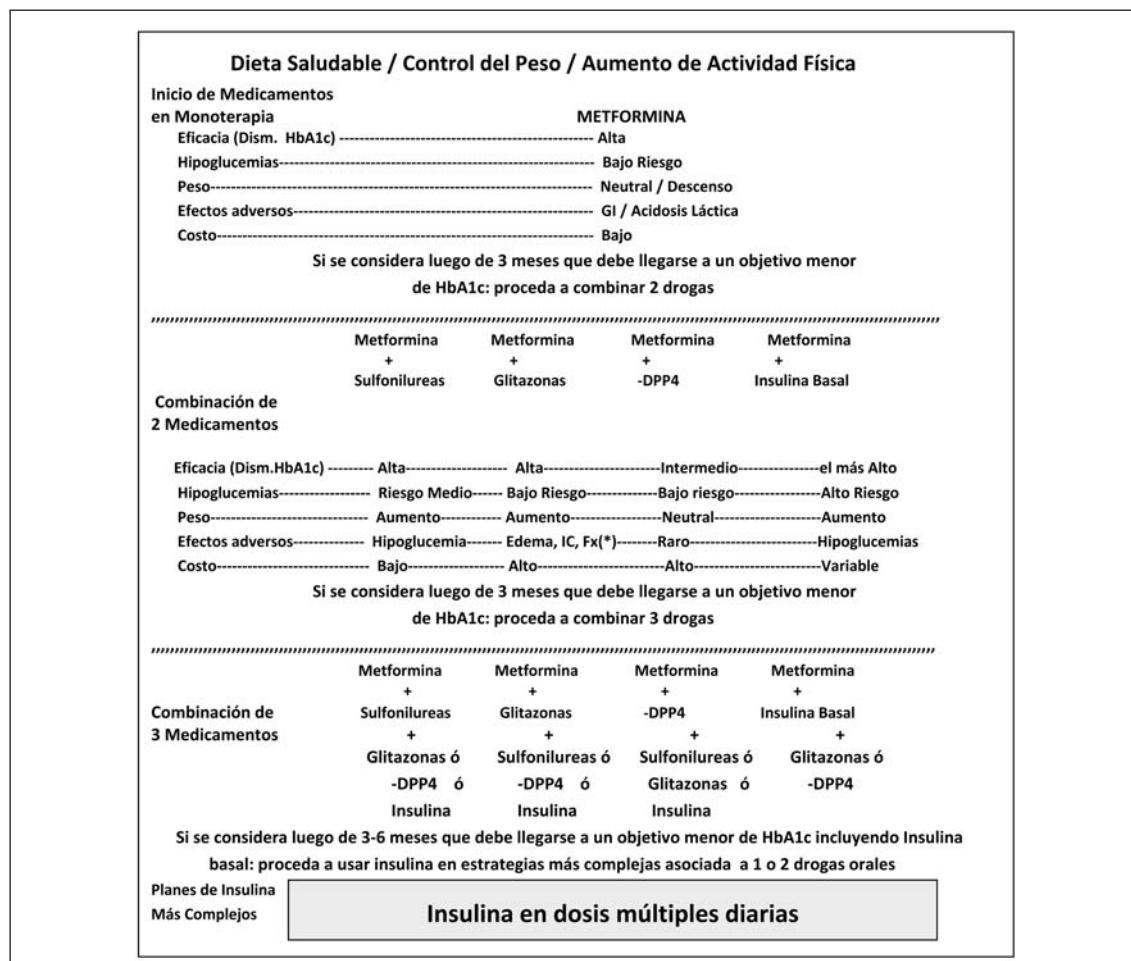


Figura 3. Modificado de Ref. 18 (se exponen únicamente los fármacos existentes en nuestro medio. No figuran los análogos de GLP1) (*) Fx: mayor riesgo de fracturas

las incretinas en efectos favorables para disminuir el riesgo de ECV y eventos CV. En presencia de insuficiencia cardíaca, la metformina puede ser usada siempre y cuando la situación no sea de severidad o inestabilidad, o ambas. Las glitazonas están contraindicadas en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

- e) **Consideraciones relacionadas a insuficiencia renal.** En estos pacientes existe mayor riesgo de hipoglucemias. Cuando hay compromiso de la función renal la metformina tiene mayor riesgo de acidosis láctica, por lo que se aconseja suspender en caso de creatinina mayor de 1,5 mg/dl en hombres o mayor de 1,4 mg/dl en mujeres, o usar mitad de dosis con filtrados glomerulares entre 30 y 45 ml/min y suspenderlo si es menor a 30 ml/min. La glibenclamida se elimina por el riñón, por lo que su uso en esta situación está contraindicado. Con la mayoría de los -DPP4, a excepción de linagliptina, debe ajustarse la dosis en presencia de insuficiencia renal.

f) **Consideraciones respecto a disfunción hepática.** Algunos de los fármacos pueden mejorar la esteatosis hepática. En presencia de insuficiencia severa la mejor opción es la insulina.

¿Se logran los objetivos terapéuticos en los pacientes diabéticos?

A partir de la publicación del UKPDS⁽¹⁹⁾ en 1998, se puso en evidencia que en la mayoría de los casos el paciente diabético debe ser tratado con múltiples fármacos para lograr los objetivos terapéuticos aconsejados por las guías clínicas. Por otra parte y como ya vimos, en las últimas décadas ha habido una oferta cada vez mayor de drogas orales y de diferentes tipos de insulinas, lo que permite esperar que sea más factible el logro de esos objetivos.

En la figura 4 se puede observar el grado de efectividad logrado en el control de la diabetes en Estados Unidos, de acuerdo a datos del NHANES en diferentes períodos de tiempo, de registros de la

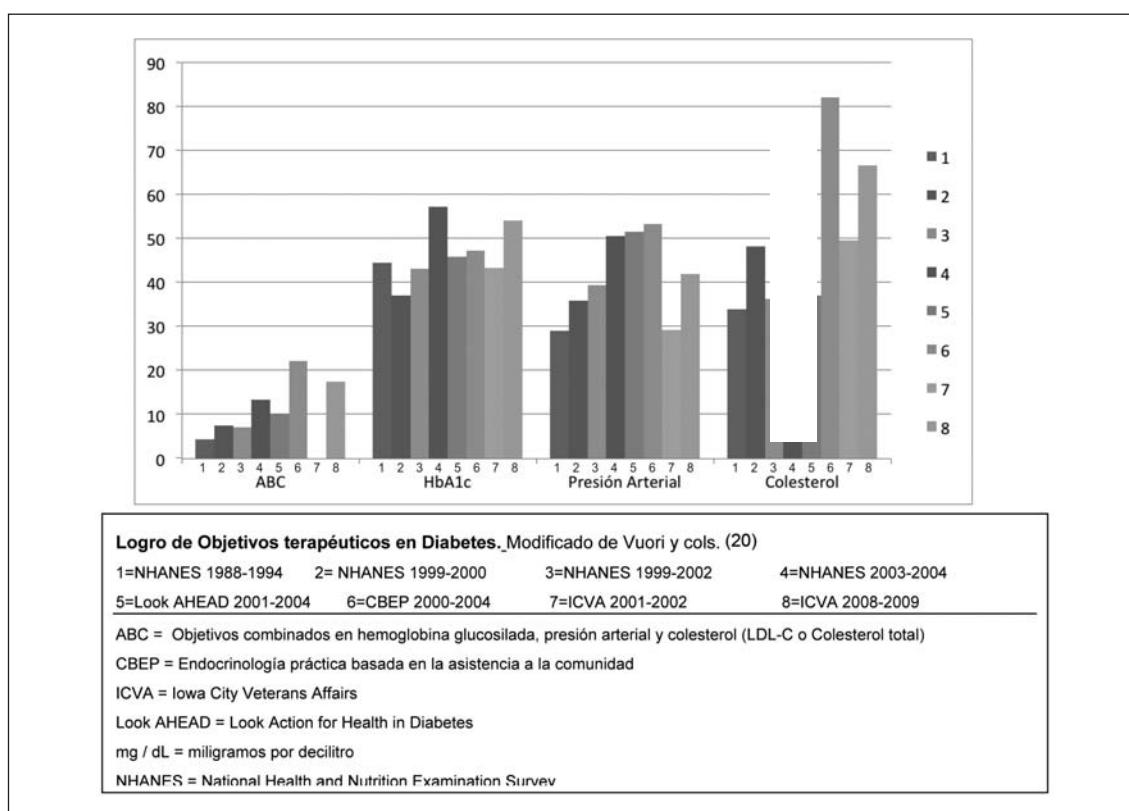


Figura 4. Porcentaje que logran los objetivos de control

práctica médica y de varios estudios (20). La misma presenta datos de control glucémico, presión arterial, hipercolesterolemia y la combinación de los tres. Como puede apreciarse, el logro de los tres objetivos en un mismo paciente se vio en menos del 20% de los casos. En menos del 50% se han logrado los objetivos de cada uno de los factores tomados en forma aislada según lo establecido por las guías clínicas.

En los últimos años se introdujo un concepto relevante, que debe ser considerado al seleccionar el fármaco a utilizar, y es su capacidad de preservar la funcionalidad de la masa de células beta. Hoy se reconoce que la falla o el agotamiento de la masa de las células beta es uno de los mecanismos fisiopatológicos que determina la aparición de diabetes. En el año 2008, el Dr. Ralph De Fronzo recibió la medalla Banting de la ADA por introducir esta nueva visión sobre el manejo terapéutico del paciente diabético, o más precozmente aún, en el período de la prediabetes (21). En la figura 5 se puede observar la claudicación de la masa de células beta expresadas por el aumento de HbA1c a lo largo del tiempo, según el estudio UKPDS, en los pacientes que estaban tratados con sulfonilureas o metformina como monodrogas. Como puede verse, ambos fármacos fueron ineficaces para preservar la secreción de insu-

lina. La metformina fue algo mejor durante los primeros años, pero al final del período prácticamente se unieron ambas líneas. Varios trabajos que analizaron el mismo tópico con sulfonilureas y con glitazonas mostraron que únicamente las glitazonas fueron capaces de mantener la función insulino secretora de las células beta (21).

Mantener mayor capacidad secretora implica menor exposición a la hiperglucemia y menor posibilidad de complicaciones crónicas, pero además supone menor intervención terapéutica con menor gasto en fármacos y menor exposición a efectos adversos de los mismos. Todos estos aspectos fundamentan la necesidad de preservar la función de la célula beta pancreática en el manejo terapéutico de los diabéticos tipo 2 y en la prediabetes (21).

Control glucémico y enfermedad cardiovascular

Investigaciones en diabéticos 1 y 2 han comprobado que el control glucémico está estrechamente relacionado con la incidencia de micro y macroangiopatía. Los estudios DCCT (22), de Kumamoto (23) y UKPDS (19) proveyeron la evidencia inicial de la importancia del control glucémico estricto para prevenir las complicaciones microangiopáticas, pero

no fueron concluyentes en cuanto a la prevención de la macroangiopatía. El seguimiento a largo plazo de las poblaciones de esos estudios, como el DCCT/EDIC⁽²⁴⁾ y el UKPDS 80⁽²⁵⁾ demostraron que el buen control logra prevenir la ECV y que cuanto más precoz sea la intervención desde el inicio de la diabetes se obtienen mejores resultados.

Al final de la década del 2000 se publicaron varios estudios (ACCORD⁽²⁶⁾, ADVANCE⁽²⁷⁾, VADT⁽²⁸⁾), que pusieron en duda el objetivo de buscar un control estricto del metabolismo glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 debido a la ausencia de beneficio, o al aumento de episodios hipoglucémicos que se relacionaron con mayor incidencia de ECV y muerte. Un análisis del riesgo de ECV y muerte en el estudio ADVANCE confirmó que la hipoglucemia severa se asoció a aumento del riesgo en la evolución, siendo un marcador de vulnerabilidad para dichos eventos⁽²⁹⁾. Otro análisis del estudio ACCORD mostró que efectivamente el tratamiento intensivo se asoció a mayor cantidad de eventos hipoglucémicos y a mayor mortalidad, y que aquellos que tuvieron hipoglucemias graves presentaron mayor riesgo de mortalidad independientemente de la intensidad del control glucémico. Por otra parte, los pacientes del grupo intensivo que presentaron dificultades para lograr los objetivos de descenso de la HbA1c también presentaron mayor mortalidad⁽³⁰⁾.

Se han identificado algunos marcadores de riesgo para la presentación de episodios hipoglucémicos, independientemente del fármaco que se use, tales como sexo femenino, raza negra, neuropatía diabética, bajo índice de masa corporal, mayor índice albúmina/creatinina, edad avanzada, HbA1c elevada al inicio del tratamiento y uso de insulina⁽³¹⁾. Parece evidente, entonces, que la hipoglucemia de por sí, no es el único factor determinante de riesgo de mortalidad cardiovascular.

Hay varios mecanismos propuestos que explicarían el nexo entre hipoglucemia y mortalidad cardiovascular, que incluyen la labilidad determinada por la presencia de neuropatía autonómica, la variabilidad glucémica fundamentalmente en el período postprandial, efectos electrofisiológicos como un alargamiento del intervalo Q-T^(32,33), mecanismos proinflamatorios como ICAM; VCAM; VEGF; IL6M o E-selectina, efectos protrombóticos como aumento de la activación plaquetaria y del PAI 1^(34,35).

Las hipoglucemias son una complicación frecuente en el manejo de los pacientes diabéticos y su presencia aumenta el temor de un nuevo episodio, tanto del paciente como del médico que lo asiste, atentando contra el logro de un control metabólico

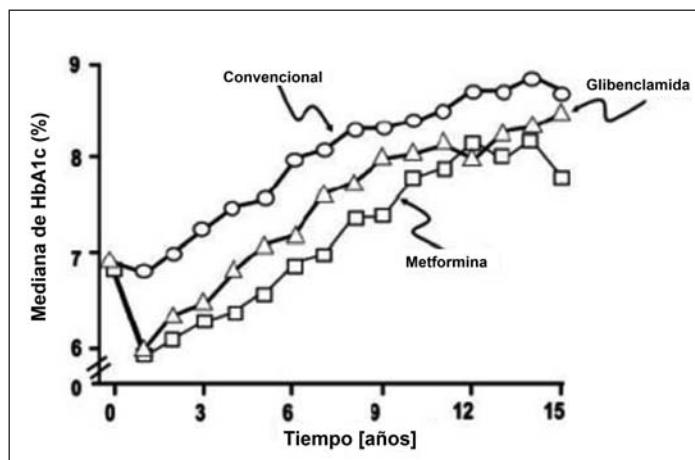


Figura 5. Efecto de sulfonilureas y metformina sobre HbA1c de diabéticos tipo 2 de nuevo diagnóstico. Tratamiento convencional significa solo dieta y ejercicio físico. Modificado de ref. 21.

estricto. Las hipoglucemias, sobre todo las severas, se asocian con mayor mortalidad cardiovascular, por lo que debe jerarquizarse la importancia de disminuir y prevenir las mismas. Como mencionamos anteriormente, el control estricto de la glucemia previene las complicaciones microvasculares y, si es precoz, las macrovasculares a largo plazo, jerarquizando el concepto de la “memoria del buen control”. Sin embargo, las metas u objetivos de control glucémico deben ser individualizados en cada paciente. Es posible que la normo glucemia, desde el inicio de la enfermedad, prevenga la morbimortalidad cardiovascular en el diabético.

Antidiabéticos orales y riesgo de enfermedad cardiovascular

La diabetes coexiste en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial y dislipemia, conformando un complejo multifactorial denominado síndrome metabólico, el que incluye además obesidad abdominal, hiperinsulinemia, disfunción endotelial y alteración de la fibrinólisis. Los efectos cardiovasculares negativos de la hiperglucemia existen independientemente de los demás factores de riesgo asociados. Mirado desde este punto de vista, las intervenciones para disminuir la hiperglucemia deberían haber tenido un claro efecto positivo en la evolución de las ECV. Sin embargo, la reducción de glucosa no ha sido capaz de producir mejorías significativas en la prevención de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, o ambas. Hasta estos últimos años, poco se sabía del efecto a largo plazo de los antidiabéticos orales sobre el sistema cardiovascular. En las últimas dos décadas han surgido estudios sobre el potencial efecto deletéreo o protector de los mismos que pueden explicar, al

Tabla 3. Seguridad de los antidiabéticos orales

Morbimortalidad	Evidencia	Conclusiones
Muerte por toda causa	Baja	Menor con metformina versus sulfonilureas en estudios observacionales Ensayos clínicos randomizados variables e inconcluyentes
Muerte cardiovascular	Baja Baja	Menor con metformina versus sulfonilureas Similar con metformina versus glitazonas
Morbilidad cardiovascular	Baja	Disminución de ECV metformina versus metformina+ rosiglitazona

menos en parte, los efectos a largo plazo del uso de algunos agentes específicos.

Un metaanálisis de estudios randomizados que evaluaron el uso de metformina e incluyó a más de 18.000 pacientes de 32 estudios, encontró que la misma determinó un efecto beneficioso versus placebo en relación con ECV: OR=0,79 IC 95% 0,64-0,91; p= 0,031. El mayor beneficio se obtuvo en personas jóvenes que mantuvieron el tratamiento por períodos prolongados. La metformina como monoterapia no determinó mayor sobrevida, (OR=0,80 IC 95% 0,625-1,024; p=0,076), mientras que el uso combinado con sulfonilureas se asoció a un aumento de la mortalidad (36).

Las sulfonilureas han sido usadas por más de 50 años para el diabético tipo 2. Múltiples veces, a lo largo de su historia, se ha puesto en duda la seguridad cardiovascular de esta clase de fármacos. Sin embargo, poco es lo que se ha concluido puesto que los trabajos que analizaron este aspecto han sido de corta duración, lo que imposibilita la comparación debido a que el proceso ateroesclerótico toma años en generarse. Por otra parte, la mayoría de los estudios no tenían un diseño adecuado para determinar conclusiones certeras. Un estudio escocés basado en registros de auditoría e investigación de diabéticos en Tayside y en el Sistema de Información de la unidad de Monitorización de Medicamentos incluyó datos de más de 5.000 diabéticos con ocho años de seguimiento, mostrando que los pacientes que recibieron sulfonilureas solas o en combinación con metformina tuvieron aumento de la morbimortalidad cardiovascular comparado con los que usaron metformina sola. El riesgo relativo de muerte ajustado por edad, sexo, duración de diabetes, presión arterial, colesterol, HbA1c, tabaquismo, internaciones previas y tratamientos cardiovasculares fue de 1,43 (IC 95% 1,15-1,77) con sulfonilureas (37).

La evolución negativa relacionada con el uso de sulfonilureas podría deberse a que al menos algunos de los fármacos de esta clase pueden disminuir

el precondicionamiento isquémico miocárdico (38). El receptor de sulfonilureas activado por estos fármacos sería el determinante de este tipo de respuesta. Las sulfonilureas han sido relacionadas a disminución de la función contrátil miocárdica postisquemia, así como con un aumento del tamaño del infarto en modelos animales y en humanos (39-44). Sin embargo, no todos los estudios publicados hasta ahora han encontrado resultados similares, por lo que aún hoy se requiere de estudios que den el punto final a este debate.

La rosiglitazona y la pioglitazona son insulino sensibilizadores que actúan como agonistas del receptor PPAR gama que se expresa en múltiples tejidos. La activación de este tipo de receptores induce la expresión de genes involucrados en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Inicialmente se hipotetizó que estos agentes eran capaces de determinar protección vascular (45), pero diversos estudios han reportado ECV relacionados a su uso. Determinan retención hidrosalina y edemas periféricos clínicamente evidentes en aproximadamente 5% de los pacientes. Pueden conducir aumento de peso e insuficiencia cardíaca, por lo que están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV, según la clasificación NYHA o riesgo de padecerla (46,47). Varios estudios han encontrado esta asociación, aunque la tasa de riesgo para esta complicación es baja (0,25% a 0,45% por año) (48-50). La posibilidad de que estas drogas determinen insuficiencia cardíaca en pacientes sin alteraciones o evidencias previas de afectación de la función ventricular es controversial (51,52). Otros estudios han encontrado que la rosiglitazona puede aumentar el riesgo de otros eventos adversos cardiovasculares diferentes de insuficiencia cardíaca como el aumento del riesgo relativo de infarto agudo de miocardio (IAM), aunque por poco margen (53,54).

En 2009, un estudio retrospectivo del Reino Unido evaluó el riesgo de eventos cardiovasculares

y de mortalidad por cualquier causa con datos de la práctica de medicina general⁽⁵⁵⁾. Se incluyeron más de 91.000 pacientes con 3.588 nuevos IAM, 6.900 episodios de insuficiencia cardíaca y 18.549 muertes. En este estudio las sulfonilureas de primera y segunda generación, comparadas con metformina, se asociaron a incremento de la mortalidad de cualquier causa (entre 24% y 61% de incremento de riesgo, $p<0,001$) y a incremento de la aparición de insuficiencia cardíaca (entre 18% y 30% de incremento de riesgo, $p=0,01$ a $p<0,001$), mientras que entre las tiazolidinedionas, la pioglitazona se asoció a menor mortalidad de cualquier causa comparada tanto con metformina como con rosiglitazona.

Un metaanálisis de 140 ensayos clínicos randomizados y 26 estudios observacionales estudió la seguridad cardiovascular de los antidiabéticos orales⁽⁵⁶⁾, mostrando que la metformina es un agente de primera línea en el tratamiento de la diabetes, que la mayoría de las combinaciones de dos drogas reducen de manera similar la HbA1c (tabla 3). Sin embargo, algunas aumentan el riesgo de hipoglucemias y otras aumentan otros efectos adversos.

Las nuevas incretinas, más específicamente los inhibidores de DPP4, ya están disponibles en nuestro país. Son eficaces en disminuir los niveles de azúcar en sangre expresado por la disminución del porcentaje de HbA1c (tabla 4). En cuanto al peso corporal, esta subclase de incretinas tiene un efecto neutral, a diferencia de los análogos de GLP 1, que han demostrado tener una acción beneficiosa para bajar el peso.

Varios mecanismos pueden explicar la mayor disminución de ECV con incretinas, los que han sido encontrados en animales y en humanos: beneficio en el control glucémico incluido el período post-prandial sin aumento de peso y sin riesgo de hipoglucemias, pérdida de peso con análogos de GLP1, reducción de la presión arterial, aumento de adiponectina, aumento de GLP1 y GIP modulando el perfil lipídico, mejorando la función cardíaca y disminuyendo la injuria isquémica; la disminución de la actividad de DPP4 disminuye los mediadores de inflamación, mejora la función endotelial y disminuye la injuria isquémica; la linagliptina presentaría acciones antioxidantes debido a su estructura molecular derivada de xantinas^(61,62).

Un metaanálisis de estudios randomizados presentado en el congreso de la EASD de 2011 con 33.000 diabéticos tratados con inhibidores de DPP4, otro fármaco o placebo, mostró que aquellos se asociaron a reducción del riesgo de ECV de 31%: OR 0,69 IC 95% 0,53-0,90, $p=0,006$ ⁽⁶³⁾.

Actualmente hay varios estudios en curso que

Tabla 4. Efecto de los DPP4

Fármaco	Descenso de HbA1c
Sitagliptina	0,9% (57)
Saxagliptina	0,69% (58)
Vildagliptina	0,8% (59)
Linagliptina	0,62% (60)

aportarán más evidencia al respecto: The Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (TECOS); saxagliptina sola o en combinación (SAVOR-TIMI 53); linagliptina versus glimepirida (CAROLINA). Para los análogos de GLP1: se evaluará linagliptina (estudio LEADER); exenatida (EXCEL); dulaglutida (REWIND); lixisenatida (ELIXA). Será necesario esperar dos años o más para poder afirmar las virtudes que promete este grupo de fármacos.

Resumiendo, en base a la evidencia actual se puede concluir que la metformina tiene efecto protector cardiovascular, las sulfonilureas de primera generación y algunas de segunda generación pueden aumentar el riesgo cardiovascular, la rosiglitazona puede tener efectos perjudiciales, mientras que no existe evidencia concluyente acerca de la pioglitazona. Finalmente, las incretinas tienen poco tiempo de uso, por lo que aún no hay estudios suficientes, pero los datos disponibles hacen pensar que posiblemente sean beneficiosas a largo plazo.

Bibliografía

1. International Diabetes Federation [página en Internet]. Brussels: IDF; ©2011 [citado 2 Feb 2012]; [aprox. 1p]. Disponible en: <http://www.idf.org/global-diabetes-plan-2011-2021>
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives Nat Rev Endocrinol 2011; 8: 228-36
3. Ferrero Petean RT, García MV. Encuesta de prevalencia de la diabetes en Uruguay. Primera fase: Montevideo Año 2004. Arch Med Int 2005; 27: 7-12
4. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and Treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Am J Cardiol 2011; 108[3 Suppl B]: 3B-24B
5. Instituto Nacional de Estadísticas [página en Internet]. Montevideo: INE; 2011 [actualizado 12 Ene 2012; citado 24 Feb 2012]; [aprox. 2p]. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/censos2011/>

6. **Huxley R, Barzi F, Woodward M.** Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
7. **Ford ES.** Trends in the Risk for Coronary Heart Disease Among Adults With Diagnosed Diabetes in the U. S. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey,1999–2008. *Diabetes Care* 2011; 34: 1337–1343
8. **Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al.** Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 115: 1544-50
9. **Curto S, Prats O, Zelarayan M.** Mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares en el Uruguay 2009. Informe Epidemiológico. *Rev Urug Cardiol* [serie en Internet]. 2011Dic [citado 2 Feb 2012]; 26(3). [aprox. 8p]. Disponible en: <http://www.cardiosalud.org/publicaciones.htm>
10. **Ministerio de Salud Pública.** Defunciones ocurridas y Registradas según causas de muerte y Sexo [monografía en Internet]. Montevideo: MSP; 2008 [citado 9 Mar 2012]. Obtenido de: <http://www.msp.gub.uy>
11. **Rosas Guzmán J, Lyra R, editores.** Documento de posicion de ALAD con aval de Sociedades de Diabetes y Endocrinología Latinoamericanas para el tratamiento de la Diabetes Tipo 2 [monografía en Internet]. Bogotá: ALAD; 2010 [citado 2012 Feb 27]. Disponible en: <http://www.alad.org>
12. **Lebovitz HE.** Type 2 diabetes mellitus - current therapies and the emergence of surgical options. *Nat Rev Endocrinol* [serie en Internet]. 2011 Feb [citado 2012 Feb 3]; 7(2). Obtenido de: www.nature.com
13. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 Suppl 1: S11-63
14. **Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al.** Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15: 540-59. Fe de erratas en: *Endocr Pract.* 2009 Nov-Dec; 15(7): 768-7
15. **International Diabetes Federation.** Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline for Type 2 [monografía en Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; [citado 2012 Mar 3]. Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
16. **The National Collaborating Center for Chronic Conditions.** Type 2 diabetes. National clinical guidelines for management in primary and secondary care (update) [monografía en Internet]. London: NICE; 2008 [citado 2012 Mar 3]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>
17. **Canadian Diabetes Association.** Clinical Practice Guidelines [monografía en Internet]. Toronto: CDA; 2008 [citado 2012 Feb 24]. Disponible en: <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg/>
18. **Insucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79
19. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13
20. **Vuori SM, Shaw RF, Waterbury NV, Egge JA, Alexander B.** Prevalence of Achievement of A1c, Blood Pressure, and Cholesterol (ABC) Goal in Veterans with Diabetes. *J Manag Care Pharm* 2011; 17: 304-12
21. **Defronzo RA.** Banting Lecture: From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-95
22. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977
23. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al.** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17
24. **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al.** Intensive Diabetes treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53
25. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.** 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89
26. **The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller MA, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Busse JB, et al.** Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59

27. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008; 358: 2560-72
28. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reacen PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-39. Fe de erratas en: N Engl J Med 2009; 361(10): 1028, N Engl J Med 2009; 361(10): 1024-5
29. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410-8
30. Bonds DE, Miller M, Bergenstal RM, Buse JB, Byngton RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b4909
31. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal MR, Calles-Escandón J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study BMJ 2010; 340: b5444
32. Kubiak T, Wittig A, Koll C, Mraz B, Gustav J, Herrmann U, et al. Continuous glucose monitoring reveals associations of glucose levels with QT interval length. Diabetes Technol Ther 2010; 12: 283-6
33. Marques JL, George E, Peacey SR, Harry ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. Diabet Med 1997; 14: 648-54
34. Gogitidze JN, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of Acute Hypoglycaemia on Inflammatory and Pro-atherothrombotic biomarkers in Individuals with Type 1 Diabetes and Healthy Individuals. Diabetes Care 2010; 33: 1529-35
35. Pezet M, Verdetti J, Faury G. Effect of glucose concentration on vascular function in aging. Action on calcium fluxes vasomotricity induced by elastin peptides. J Soc Biol 2004; 198: 279-86
36. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011 ; 13: 221-8
37. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of pa-
- tients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006; 49: 930 -6
38. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Non-insulin anti-diabetic therapy in cardiac patients: current problems and future prospects. Adv Cardiol 2008; 45: 154-70
39. Lazdunski M. Ion channel effects of anti-diabetic-sulfonylureas. Horm Metab Res 1996; 28: 488-95
40. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Mugge A, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? Heart 2004; 90: 9-12
41. Gribble FM, Reimann F. Pharmacological modulation of K(ATP) channels. Biochem Soc Trans 2002; 30: 333-9
42. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K β channels protect the myocardium against ischemia/ reperfusion damage. Circ Res 1991; 69: 571-81
43. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. Circulation 1997; 96: 29-32.
44. Toombs CF, McGee S, Johnston WE, Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. Circulation 1992; 86: 986-94
45. Martens FM, Rabelink TJ, Op't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. Eur Heart J 2006; 27: 1605-9
46. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral anti-diabetic therapy in patients with heart disease. A cardiologic standpoint. Herz 2004; 29: 290-8
47. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. Circulation 2008; 117: 440-9
48. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357: 28-38
49. Rohatgi A, McGuire DK. Effects of the thiazolidinedione medications on micro- and macrovascular complications in patients with diabetes-update 2008. Cardiovasc Drugs Ther 2008; 22: 233-40
50. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive

- Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro- Vascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89
51. Erdmann E, Wilcox RG. Weighing up the cardiovascular benefits of thiazolidinedione therapy: the impact of increased risk of heart failure. Eur Heart J 2008; 29: 12-20
 52. Irons BK, Greene RS, Mazzolini TA, Edwards KL, Sleeper RB. Implications of rosiglitazone and pioglitazone on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2006; 26: 168-81
 53. Khanderia U, Pop-Busui R, Eagle KA. Thiazolidinediones in type 2 diabetes: a cardiology perspective. Ann Pharmacother 2008; 42: 1466-74
 54. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
 55. Tzoulaki I, Molokhia M, Cursin V, Little MP, Millet CJ, Nq A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 2009; 339: b4731
 56. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An update including New drugs and 2. Drug Combinations. Ann Intern Med 2011; 154: 602-13
 57. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010; 375: 1447-56
 58. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al; for the Saxagliptine Study Group. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. Diabetes Care 2009; 32: 1649-55
 59. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696-705
 60. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med 2011; 28: 1352-61. Fe de errata: Diabet Med 2012; 29(1): 158
 61. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. Endocr Rev 2012; 33: 187-215
 62. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular Safety with linagliptin in patients with type 2 Diabetes Mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta analysis of a phase 3 programme. Cardiovascular Diabetology [serie en Internet]. 2012 [citado 16 Ago 2012]; 11: [aprox. 10p.]. disponible en: <http://www.cardiab.com/content/11/1/3>
 63. Lamanna C, Monami M, Baartoli N, Zannoni S, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events: a protective effect? [monografía en Internet]. Barcelona: EASD ; 2011 [citado 2 Feb 2012]. disponible en: www.easd.org