

Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos

La presencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) dobla el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares en personas con y sin enfermedad cardiovascular establecida. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento de las personas con diabetes no debe ser solo el de normalizar las cifras de glucemia, sino que dicho tratamiento debería prevenir la aparición de la enfermedad cardiovascular.

Tras el debate surgido con la retirada de la rosiglitazona por el aumento de riesgo cardiovascular en las personas en tratamiento con la misma, y la publicación de grandes estudios sobre el impacto del control glucémico intensivo en variables clínicas cardiovasculares en los que no se encontró beneficio e incluso se produjo un aumento de la mortalidad¹⁻³, el tema de la seguridad cardiovascular de los fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia ha tomado gran notoriedad.

En este texto vamos a hacer una revisión del tema de la seguridad cardiovascular de los distintos fármacos antidiabéticos, basándonos en la mayor parte de las ocasiones en los últimos metaanálisis publicados sobre este tema.

METFORMINA

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 34)*⁴, publicado en el año 1998, concluyó que metformina (MET) en combinación con la dieta reduce la mortalidad por todas las causas en personas con DM2 y sobrepeso en comparación con el control con dieta sola. En este estudio, que se compara la MET con la dieta, el fármaco redujo cualquier causa de mortalidad en pacientes con sobrepeso, *risk ratio* (RR) 0,64 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,45-0,91). Sin embargo, cuando esta se añadió a las sulfonilureas (SU) en pacientes con normopeso, y se las comparó con el grupo de SU solas, el grupo de MET + SU incrementó su mortalidad global RR 1,60 (IC del 95 %: 1,02-2,52).

En el estudio de Selvin et al.⁵, el tratamiento con MET se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad car-

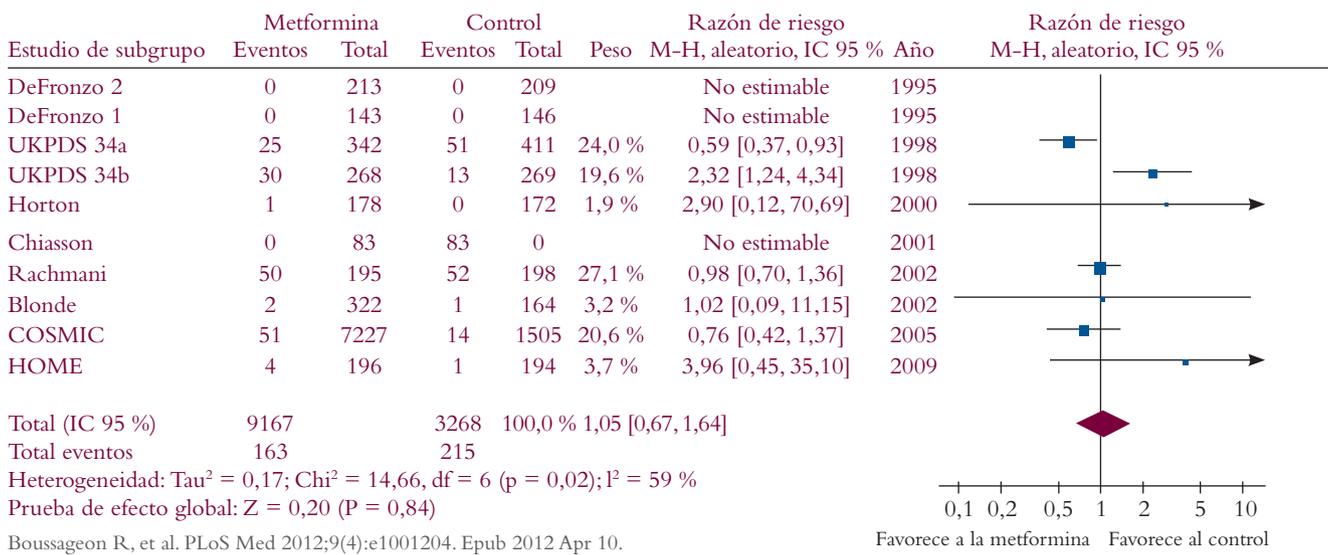
diovascular comparado con otros fármacos hipoglucemiantes, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad por todas las causas y la morbilidad cardiovascular. En una revisión Cochrane que evaluó los efectos de MET solo en monoterapia frente a otros fármacos, tampoco se encontraron efectos beneficiosos respecto a la morbimortalidad cardiovascular⁶.

En metaanálisis publicados más recientemente como el de Lamanna et al.⁷, que recogen resultados de estudios más actuales y en los que se incluyeron 35 ensayos clínicos con una duración media de 112 semanas, la terapia con MET no se asoció ni con daños ni con beneficios en lo relacionado con los episodios cardiovasculares, cociente de riesgo (*odds ratio*) de Mantel-Haenszel (OR-MH) de 0,94 (IC del 95 %: 0,82-1,07) y $p = 0,34$. Sí se observó beneficio cuando se comparó MET frente a placebo o sin tratamiento OR-MH de 0,79 (IC del 95 %: 0,64-0,98) y $p = 0,031$, pero no en cuanto a comparadores activos OR-MH de 1,03 (IC del 95 %: 0,72-1,77) y $p = 0,89$. En un metaanálisis aún más reciente no se encontraron beneficios con su uso ni respecto a la mortalidad cardiovascular RR = 1,05 (IC del 95 %: 0,67-1,64), ni a la presencia de infarto de miocardio (IM) RR = 0,90 (IC del 95 %: 0,74-1,09), accidente cerebrovascular (ACV) RR = 0,76 (IC del 95 %: 0,51-1,14), insuficiencia cardíaca RR = 1,03 (IC del 95 %: 0,67-1,59), enfermedad vascular periférica RR = 0,90 (IC del 95 %: 0,46-1,78) y amputaciones de extremidades inferiores RR = 1,04 (IC del 95 %: 0,44-2,44)⁸ (figura 1).

SULFONILUREAS

Las SU han sido cuestionadas en cuanto a su seguridad cardiovascular a raíz de la publicación del *University Group Diabetes Program Trial (UGDP)*, en el que tolbutamida se asoció con un aumento de riesgo cardiovascular⁹. Posteriormente, en el UKPDS, las SU se comportaron de manera similar a la insulina, pero fueron inferiores a metformina en los sujetos con sobrepeso¹⁰.

Figura 1. Metformina frente a placebo. Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel para la mortalidad cardiovascular



Boussageon R, et al. PLoS Med 2012;9(4):e1001204. Epub 2012 Apr 10.

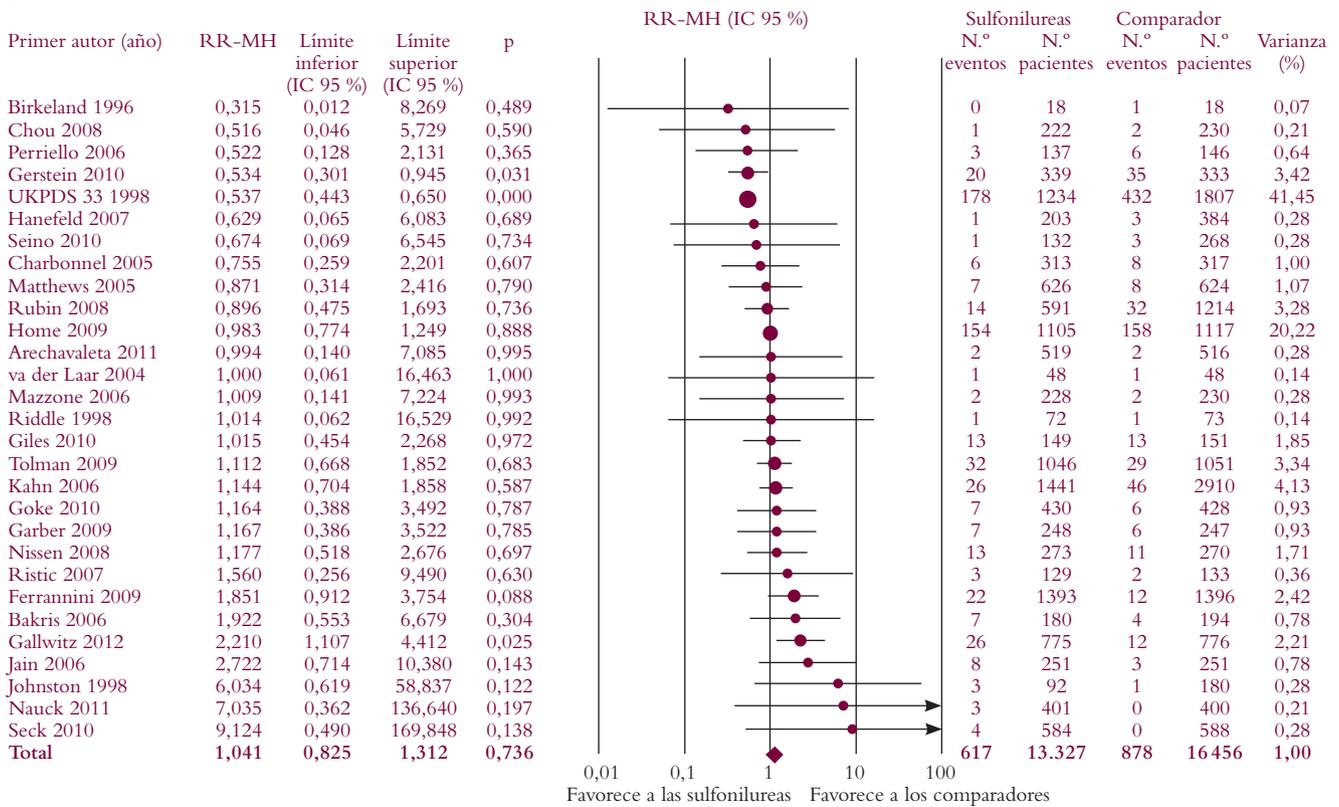
MET demostró ser claramente superior a glipizida en pacientes con antecedentes de episodios cardiovasculares, *hazard ratio* (HR) de 0,54 (IC del 95 %: 0,30-0,90) para los episodios cardiovasculares en personas tratadas con MET frente a SU¹¹.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que estudia la seguridad cardiovascular de las SU y en el que se han incluido 115 ensayos clínicos aleatorizados de al menos 24 semanas de duración (incluyeron información de 20 885 pacientes con SU y 24 603 con comparadores y una duración media de 70 semanas) que comparaban el uso de SU con placebo u otros fármacos hipoglucemiantes. Se determinó la incidencia de MACE (muerte cardiovascular, IM no mortal, ACV, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca) y se calculó el OR-MH para cada una de las variables. Respecto a la incidencia de MACE, el OR-MH de SU respecto a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) fue de 1,85 (IC del 95 %: 1,20-2,87) y $p = 0,005$; no se encontraron diferencias significativas con otros comparadores 1,08 (IC del 95 %: 0,86-1,369) y $p = 0,52$. El OR-MH para IM y ACV fue de 0,88 (0,75-1,04) y $p = 0,13$, y 1,28 (IC del 95 %: 1,03-1,60) y $p = 0,026$, respectivamente. La mortalidad se incrementó de forma significativa con el uso de SU OR-MH de 1,22 (IC del 95 %: 1,01-1,49) y $p = 0,047$. La conclusión de los autores es que el uso de SU en personas con DM2 se asocia con una mayor mortalidad y un aumento del riesgo de presentar ACV, aunque globalmente la incidencia de episodios cardiovasculares mayores no estuvo afectada. Explican que la seguridad cardiovascular de SU no puede considerarse establecida, por lo que se hace necesario realizar ensayos clínicos específicamente diseñados con este fin¹² (figura 2).

GLITAZONAS

En el año 2007, el Dr. Nissen publicó un metaanálisis, que incluía 42 ensayos clínicos y 27 847 pacientes, en el que se comparó la incidencia de episodios cardiovasculares en personas en tratamiento con rosiglitazona (ROS) frente al grupo control. En él se observó un aumento de la incidencia de IM, cociente de riesgo (OR) de 1,43 (IC del 95 %: 1,03-1,98) y $p = 0,03$, y de muerte por causa cardiovascular de 1,64 (IC del 95 %: 0,98-2,74) y $p = 0,06$ en el grupo de ROS¹³. Estos resultados llevaron a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a la retirada de la ROS del mercado europeo, mientras que la Food and Drug Administration (FDA) puso severas restricciones para su uso. Posteriormente se han publicado los resultados definitivos del estudio RECORD¹⁴, un estudio abierto en el que se incluyeron 4447 pacientes diabéticos no controlados con monoterapia y que compara dos estrategias de tratamiento combinado, ROS con MET o SU frente a la combinación de estos dos últimos fármacos. Tras una media de seguimiento de 5,5 años no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la aparición de episodios cardiovasculares, HR de 0,99 (IC del 95 %: 0,85-1,16). El HR fue de 0,84 (IC del 95 %: 0,59-1,18) para muerte cardiovascular, 1,14 (IC del 95 %: 0,80-1,63) para IM y 0,2 (IC del 95 %: 0,49-1,06) para ACV, por lo que se alcanzó el criterio de no inferioridad. En este estudio se observaron diferencias significativas respecto a la aparición de insuficiencia cardíaca. La hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca tuvo lugar en 61 personas del grupo de ROS frente a 29 del grupo control, HR de 2,10 (IC del 95 %: 1,35-3,27), diferencia de riesgo por 1000 personas/año 2,6 (1,1-4,1). Los autores concluyen que el tratamiento con ROS no incre-

Figura 2. Comparación del tratamiento con sulfonilureas frente a placebo u otros fármacos antihiper glucemiantes. Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza para episodios cardiovasculares mayores en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo



Monami M, et al. Diabetes Obes Metab 2013;15(10): 938-53.

menta el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular comparado con el tratamiento estándar, aunque sí aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y fracturas distales.

Respecto a pioglitazona (PIO), en el estudio PROactive¹⁵, no mostró cambios importantes en el resultado compuesto primario (muerte, infarto, ictus, revascularización, amputaciones), HR de 0,90 (IC del 95 %: 0,80-1,02), aunque sí redujo significativamente el objetivo secundario compuesto de mortalidad por todas causas, IM no fatal y ACV, HR de 0,84 (IC del 95 %: 0,72-0,98).

INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS

Acarbosa fue analizada en el estudio STOP-NIDDM, que incluyó personas con intolerancia a la glucosa y cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos del tratamiento con acarbosa sobre el retraso o la prevención del inicio de la DM2. En este estudio se observó una reducción del riesgo relativo de desarrollar enfermedad cardiovascular de un 49 %¹⁶. Este ensayo ha sido fuertemente criticado por diversos autores que dudan de su validez¹⁷.

INCRETINAS

Inhibidores de DPP-4

Aunque en algunos metaanálisis publicados recientemente se observó que los inhibidores de DPP-4 se asociaron a un riesgo menor de padecer episodios cardiovasculares que sus comparadores (placebo u otros antihiper glucemiantes)¹⁸, la publicación de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la seguridad cardiovascular como el SAVOR (saxagliptina)¹⁹ y el Examine (alogliptina)²⁰ no han confirmado estos datos, pero sí han demostrado que estos fármacos cumplen el criterio de valoración primario en seguridad cardiovascular, pero no el criterio de superioridad en eficacia.

Agonistas del receptor de GLP-1

Últimamente se han publicado dos metaanálisis que han analizado los efectos cardiovasculares de los agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1).

En el primero de ellos se recogen estudios clínicos que comparan agonistas del GLP-1 con placebo y otros fármacos con una duración ≥ 12 semanas. Se seleccionaron 58 ensayos que incluyeron a 10466 pacientes que recibieron agonistas del GLP-1 y 7138 pacientes que tomaron otros fármacos o placebo. El OR para episodios cardiovasculares fue del 0,52 % (IC del 95 %: 0,27-0,99) comparado con placebo, y de 0,84 (IC del 95 %: 0,52-1,36) cuando se contrasta con comparadores activos²¹.

En el metaanálisis de Monami et al.²² se recogen ensayos clínicos aleatorizados de una duración de al menos 6 meses, que comparan un agonista del GLP-1 con placebo y otros fármacos, y que aportan información sobre MACE. De los 37 estudios seleccionados, 33 revelaron información sobre MACE y 25 informaron al menos de un episodio. La diferencia en la incidencia de MACE entre agonistas y comparadores no alcanzó significación estadística, OR-MH de 0,78 (IC del 95 %: 0,54-1,13) y $p = 0,18$. Sí se encontraron diferencias significativas a favor de los agonistas de los receptores del GLP-1 cuando se compararon con placebo y pioglitazona. No se observó ningún efecto significativo de los agonistas del GLP-1 respecto a mortalidad, OR-MH de 0,89 (IC del 95 %: 0,46-1,70) y $p = 0,81$, aunque hubo una

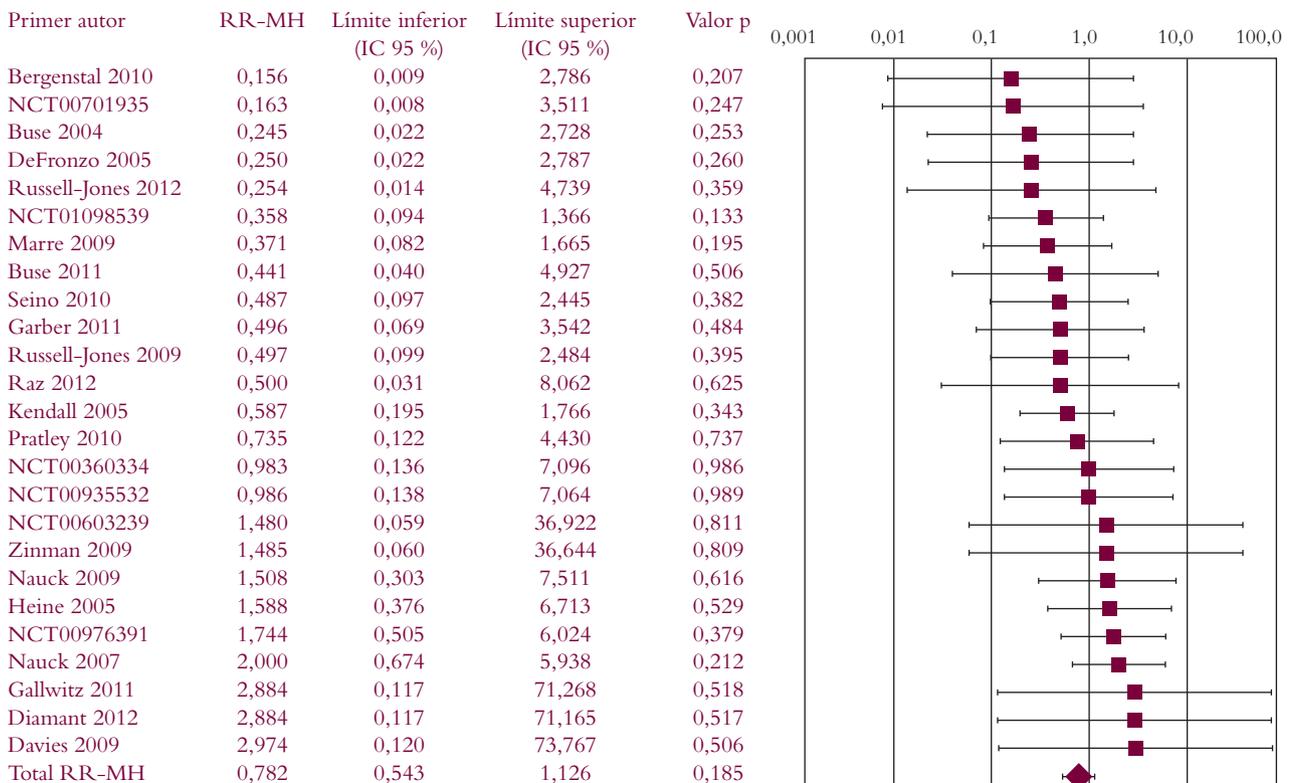
tendencia favorable no significativa en comparación con placebo (figura 3).

En la actualidad nos encontramos a la espera de los resultados de otros estudios de seguridad y eficacia realizados con inhibidores de DPP-4 y agonistas del GLP-1 diseñados específicamente para este fin, que confiamos confirmen o no estas conclusiones.

INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2)

El descenso de las cifras de presión arterial y el pequeño incremento de las cifras de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) encontrado en los pacientes tratados con inhibidores del SGLT2 podrían contribuir a la protección cardiovascular. En un metaanálisis publicado este mismo año, el OR-MH para MACE recogido de 7 ensayos clínicos fue 0,67 (IC del 95 %: 0,31-1,42) y $p = 0,30$ ²³. Dado el escaso número de episodios cardiovasculares recogidos en estudios clínicos con estos fármacos, necesitamos más datos para saber exactamente cuál es su comportamiento cardiovascular de los mismos.

Figura 3. Comparación del tratamiento con agonistas del GLP-1 frente a otros fármacos antihiper glucemiantes. Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza para episodios cardiovasculares mayores en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo



Monami M, et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:38-47.

INSULINA

La insulina *per se* ejerce un efecto inhibitor sobre la activación del estrés oxidativo y parece capaz de contrarrestar los efectos prooxidantes de la hiperglucemia y de la variabilidad glucémica. Sin embargo, sus acciones siguen siendo un tema de debate en relación con el riesgo de episodios cardiovasculares adversos, que pueden estar aumentados en personas expuestas a altas dosis de insulina. Así, en el trabajo de Currie et al.²⁴ se observa un incremento del riesgo de presentar MACE en los pacientes en tratamiento en monoterapia con insulina, HR de 1,736 (IC del 95 %: 1,441-2,092), o con insulina más MET, HR de 1,217 (IC del 95 %: 0,963-1,539) frente a los tratados con MET. Lo mismo ocurre respecto al IM, donde también hay un aumento de riesgo en las personas tratadas con insulina en monoterapia, HR de 1,954 (IC del 95 %: 1,479-2,583), o con insulina más MET, HR de 1,438 (IC del 95 %: 1,027-2,014), y respecto a los ACV donde las personas en monoterapia con insulina presentan un riesgo superior a los tratados con MET, HR de 1,432 (IC del 95 %: 1,159-1,771).

Sin embargo, otros datos nos hablan de efectos positivos respecto al riesgo cardiovascular en personas en tratamiento con insulina. Así, el seguimiento prolongado del UKPDS reveló una reducción del 15 % en los IM y del 13 % en la mortalidad en pacientes con DM2 recién diagnosticada²⁵.

En el estudio ORIGIN²⁶ se incluyeron 12537 pacientes con factores de riesgo cardiovascular, glucosa alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa o DM2. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento estándar o a tratamiento estándar más insulina glargina en inyección vespertina, con un objetivo de glucemia ≤ 95 mg/dl. Se consideraron dos objetivos principales del estudio, por un lado, la muerte por causa cardiovascular, IM no mortal o ACV no mortal y, por otro, la suma del primer objetivo y cualquier procedimiento de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) o in-

greso por insuficiencia cardíaca. La mediana de seguimiento fue de 6,2 años (rango intercuartil: 5,8-6,7). Las tasas de episodios cardiovasculares fueron similares en los grupos de insulina glargina y el tratamiento estándar: 2,94 y 2,85 por 100 personas-año, respectivamente, HR de 1,02 (IC del 95 %: 0,94-1,11) y *p* = 0,63, para el primer objetivo, y 5,52 y 5,28 por 100 personas-año, respectivamente, para el segundo, HR de 1,04 (IC del 95 %: 0,97-1,11) y *p* = 0,27. Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad HR 0,98 (IC del 95 %: 0,90-1,08) y *p* = 0,70. El efecto de la intervención sobre los dos objetivos coprimarios fue similar entre los subgrupos.

CONCLUSIONES

Como podemos observar en esta pequeña revisión, son escasas las evidencias que apoyan el hecho de que alguno de los fármacos antidiabéticos sea capaz de conseguir la reducción de los episodios y la mortalidad cardiovascular más de lo esperable por la mera reducción de la glucosa. No debemos olvidar en ningún momento que el tratamiento de la DM2 excede al de la glucemia, y que el tratamiento precoz e intensivo de otros factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, obesidad, tabaquismo, etc.) puede tener un mayor impacto que el control glucémico en la aparición y desarrollo de las complicaciones macrovasculares.

Respecto al tratamiento de la hiperglucemia, es necesaria una individualización que nos permita realizar una orientación personalizada de acuerdo con las diferentes particularidades de cada una de las personas con diabetes, sus patologías acompañantes y las características de los distintos fármacos, con el fin de instaurar el tratamiento o la combinación de tratamientos más adecuado y eficaz para esa determinada persona. En la figura 4 se expone una tabla basada en la opinión de expertos para seleccionar los distintos antidiabéticos existentes en personas con enfermedades cardiovasculares²⁷.

Figura 4. Selección de antidiabéticos en personas con diabetes y enfermedad cardiovascular

Comorbilidad	Metformina	Agonistas del receptor de GLP-1	Inhibidores de DPP-4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	Sulfonilureas	Glinidas
Enfermedad cardiovascular	B ¹	B ²	B ²	B ¹	A	B ²	C	C
Accidente cerebrovascular	B ³	B ²	B ²	B ¹	A	B ²	C ²	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50 %; NYHA ≥ II)	B ⁴	E ⁵	B ²	B ²	A	F	C	C

A (muy recomendado), B (recomendado), C (neutral), D (neutral menos), E (contraindicado), F (muy contraindicado).

FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association.

¹ Solo en los que no tienen hipoglucemias. ² No hay suficiente consenso. ³ Metformina contraindicada en las 2 semanas siguientes al ACV. ⁴ Metformina indicada en insuficiencia cardíaca de clase I-II de la NYHA. ⁵ Metformina contraindicada en insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA.

Tschöpe D, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DE Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to control cardiovascular risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. 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.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19):2070-80.
6. Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD002966.
7. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):221-8.
8. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204. Epub 2012 Apr 10.
9. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975;24(Supl 1):65-184.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
11. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
12. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulphonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10): 938-53.
13. 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.
14. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
15. 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 macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
16. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
17. Kaiser T, Sawicky PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004;47:575-80.
18. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
21. Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y, et al. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:7-13.
22. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38-47.
23. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Dec 5. Epub ahead of print.
24. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):668-77.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
26. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
27. Tschoepe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.