

PREGUNTA 55:

¿QUÉ TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE ES MÁS EFECTIVO EN LAS PERSONAS CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2?

AUTORES

- Manuel Antonio Ruiz Quintero *Centro de salud de Agust. Alicante*
- Francisco M. Adán Gil *Equipo de atención primaria Épila. Zaragoza*

■ Marzo 2023 (Última revisión)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es especialmente frecuente en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) donde además se asocia a un peor pronóstico. La propia diabetes, los factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados y las complicaciones presentes en la diabetes evolucionada hacen que las dos patologías vayan a menudo de la mano. En España existen datos recientes que muestran que aproximadamente el 7 % de los pacientes con DM2 están diagnosticados de insuficiencia cardíaca, llegando al 13 % en mayores de 75 años¹.

La IC supone la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años en nuestro país y, en el caso de personas con DM2, presentan una clara tendencia al alza, respecto al resto de ingresos por enfermedades cardiovasculares².

Aunque hay estudios que establecen una asociación entre el mal control de la diabetes y el riesgo de IC, un control glucémico intensivo no ha logrado disminuir la incidencia de IC ni los ingresos por IC³ comparado con un control menos intensivo. Ya la anterior edición de esta guía recomienda que, en estos pacientes que cuentan con edad avanzada, alta comorbilidad y expectativa de vida reducida, los objetivos de control glucémico sean menos estrictos, siendo aceptable un objetivo de hemoglobina glucosilada del 7,5 %, o incluso del 8,5 % en pacientes mayores de 75 años, como parámetro de referencia para realizar una progresión o cambios del tratamiento hipoglucemiante⁴.

Desde la última revisión de la guía, los estudios publicados han cambiado las indicaciones de fármacos en este capítulo aportando nuevas evidencias a tener en cuenta.

USO DE METFORMINA EN IC

Actualmente, la metformina sigue siendo una terapia hipoglucemiante de primera línea para la mayoría de los pacientes con DM2, dada su respetable eficacia glucémica, seguridad a largo plazo y bajo coste, una vez disipadas las dudas sobre los efectos secundarios provocados por la acidosis láctica. A día de hoy en los pacientes con IC ha de considerarse asociarla con un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) desde el diagnóstico de IC.

Los estudios retrospectivos y de cohortes sugieren una reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con DM con o sin IC⁵. Es segura para los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr); y en pacientes con IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp) y un

metaanálisis⁶ reciente ha demostrado una disminución de la mortalidad del 18 %, confirmando ser un tratamiento de elección en estos pacientes.

La metformina está contraindicada para pacientes con insuficiencia renal avanzada con TFGe < 30 ml/min/1,73 m². En insuficiencia hepática grave y en IC aguda descompensada con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia debe ser suspendida, al menos temporalmente, lo mismo que ante situaciones agudas que puedan provocar hipoxia tisular.

USO DE SULFONILUREAS Y GLINIDAS EN IC

Las sulfonilureas mejoran el control glucémico por aumento en la liberación de insulina y no generan retención de sodio. Sin embargo, no existen estudios clínicos aleatorizados (ECA) que hayan evaluado su seguridad cardiovascular, específicamente en pacientes con IC.

Las sulfonilureas y las glinidas tienen alto potencial de producir hipoglucemias (alguna de ellas de tercera generación algo menos, como la glicazida y la glimepirida), pero el riesgo persiste, por ello no se recomiendan en pacientes con DM2 e IC. Debemos recordar que la hipoglucemia grave puede producir arritmias, eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares y se asocia a un incremento de la mortalidad⁴.

USO DE GLITAZONAS EN IC

La aparición de IC o bien su agravamiento, aunque infrecuente, es un efecto colateral por la retención hidrosalina asociada al uso de glitazonas, especialmente en pacientes tratados con insulina. La retención de líquidos inducida por las glitazonas parece ser relativamente resistente a los diuréticos de asa, pero responde rápidamente al retirar el fármaco.

Por tanto, debido a estos efectos adversos, las glitazonas no se recomiendan en pacientes con IC sintomática y están contraindicadas en pacientes con enfermedad de clase III/ IV de la NYHA⁷. La propensión a causar aumento de peso, retención de líquidos, edema periférico y un mayor riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aunque no de mortalidad por IC, limita su uso.

En dos estudios con pocos pacientes se evaluó la pioglitazona en dosis baja (7,5 mg/día) observado una mejora de los parámetros metabólicos, sin aumento de peso corporal, sin aumento de péptidos natriuréticos ni del riesgo de IC. Los autores concluyeron, sin embargo, que hacían falta más estudios para realizar una recomendación clara en uno u otro sentido⁸.

USO DE IDPP-4 EN IC

Desde los inesperados resultados del ensayo SAVOR-TIMI con saxagliptina, que reportó un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR; 1,27; IC del 95 %: 1,07-1,51), los iDPP-4 han sido sometidos a especial vigilancia en este sentido. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados o no con estas moléculas: alogliptina en el estudio EXAMINE, sitagliptina en el estudio TECOS y linagliptina en el estudio CARMELINA⁹. En el caso de la vildagliptina, no existen ensayos específicos sobre esta cuestión. Más allá de estos estudios de referencia, la evidencia de los ensayos observacionales no es muy consistente debido al escaso tiempo de seguimiento y baja calidad de los estudios, por lo que el efecto de los iDPP-4 en la insuficiencia cardíaca del paciente con DM2 es controvertido.

Un amplísimo metaanálisis de 55 ensayos clínicos aleatorizados y observacionales con cerca de dos millones de pacientes¹⁰ concluyó que parece existir un pequeño incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad cardiovascular previa o múltiples factores de riesgo

cardiovasculares, en línea con metaanálisis previos.

Respecto a las distintas moléculas de la familia, los últimos metaanálisis parecen confirmar el efecto neutro sobre las complicaciones micro y macrovasculares, con la excepción de saxagliptina que produce un consistente incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca¹¹.

En base a lo anterior, los iDPP-4 no constituyen un grupo terapéutico de elección en el tratamiento del paciente con DM2 e IC, si bien solo la saxagliptina, por sus consistentes resultados en el aumento de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, estaría formalmente contraindicada. En el caso de la vildagliptina, la falta de estudios concluyentes en pacientes en clases funcionales III y IV no aconsejan su uso en estos estadios de la IC, como recoge su ficha técnica. Alogliptina, sitagliptina y linagliptina son fármacos con perfil neutro en lo referente a la hospitalización por IC. Estas recomendaciones serían aplicables también a los pacientes con riesgo elevado de padecer IC como cardiopatía isquémica o miocardiopatías.

USO DE ISGLT-2 EN IC

En una extensa revisión sistemática de más de 170.000 pacientes de 91 estudios¹², los iSGLT-2 fueron los fármacos con mejor comportamiento en términos de riesgo de IC, diferencias que se mantuvieron también en los pacientes con IC establecida. Similares resultados se obtuvieron en otro metaanálisis de estudios controlados aleatorizados y observacionales, con más de 34.000 pacientes¹³ y con una disminución del riesgo relativo del 30-36 % con iSGLT-2 respecto al placebo u otros tratamientos hipoglucemiantes.

Las principales moléculas de esta familia han demostrado una disminución en el riesgo de hospitalización por IC, a modo de “efecto de clase”, resultados que no han sido tan homogéneos en el resto de objetivos cardiovasculares.

A este respecto, la empagliflozina en el estudio EMPA-REG OUTCOME¹⁴ en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular logró reducir las hospitalizaciones por IC en un 35 % (HR; IC del 95 %: 0,50-0,85). También en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, la ertugliflozina en el estudio VERTIS¹⁵ redujo el mismo parámetro un 30 % (HR; IC del 95 %: 0,54-0,90). El estudio CANVAS¹⁶ realizado con canagliflozina en una población con un 65 % de enfermedad cardiovascular, logró el mismo objetivo en un 33 % (HR; IC del 95 %: 0,52- 0,87). Finalmente, la dapagliflozina en el estudio DECLARE-TIMI¹⁷, realizado en una población de pacientes mayoritariamente (60 %) sin enfermedad cardiovascular establecida, consiguió también una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC del 27 % (HR; IC del 95 %: 0,61-0,88).

Con algunos de estos fármacos se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con IC con excelentes resultados. Tanto la dapagliflozina en el estudio DAPA-HF¹⁸ como la empagliflozina en el estudio EMPEROR-REDUCED¹⁹ demostraron en pacientes con IC-FE una disminución significativa de la primera hospitalización por IC de en torno al 30 %, tanto en pacientes con diabetes como en los que no tenían esta condición. La empagliflozina en el estudio SUGAR-DM-HF²⁰ también demostró revertir el remodelado cardíaco en sujetos con IC y DM2. Ambos fármacos tienen también buenos resultados en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. Más recientemente, otro iSGLT-2, la sotagliflozina, con efecto inhibitorio también de la SGLT-1 gastrointestinal pudo demostrar en el estudio SOLOIST-WHF²¹, en línea con el SCORED²², una disminución significativa en pacientes con diabetes en el combinado de muerte CV, hospitalizaciones y visitas a urgencias por IC, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), con resultados consistentes en sujetos con FEVI > 50 %.

Más recientemente los iSGLT2 dapagliflozina⁴¹ y empagliflozina⁴² han demostrado reducir el riesgo de ingresos hospitalarios en pacientes con IC-FE; incluso alguno extiende el beneficio a la mortalidad

cardiovascular y por todas las causas cuando se analizan los datos combinados de IC-FER e IC-FEP⁴³. En un reciente metanálisis de 5 estudios los inhibidores de SGLT2 redujeron el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, lo que respalda su papel como terapia fundamental para la IC, independientemente de la fracción de eyección o el entorno de atención⁴⁴.

Y además estos beneficios son muy precoces en el tiempo, con diferencias apreciables ya desde las primeras semanas^{41, 42}. Por ello ante un paciente con fundadas sospechas diagnósticas de IC, en espera del ecocardiograma que determine su FEVI y posible etiología, hay que iniciar tratamiento con dapagliflozina o empagliflozina cuanto antes. De esta manera puede empezar a beneficiarse ya de una reducción en su riesgo de primera o sucesivas hospitalizaciones y de una mejora en su calidad de vida.

Al ser éste un efecto que se mantiene en todo el espectro de fracción de eyección, estos fármacos podrán mantenerse independientemente del resultado del ecocardiograma a lo largo de todo el curso evolutivo de la enfermedad

En el metaanálisis de Zelniker con 77.242 pacientes de ocho ensayos (tres con iSGLT-2 y cinco con arGLP-1) ambas familias redujeron los eventos CV en una magnitud parecida, pero los arGLP-1 no tuvieron acción sobre la insuficiencia cardíaca (IC) RR de ICC HR: 0,93 (IC del 95 %: 0,83-1,04), al tiempo que los iSGLT-2 lo hacían de manera clara, con una reducción del riesgo relativo de hospitalización por IC de un 31 % con iSGLT-2 (HR: 0,69; IC del 95 %: 0,61-0,79)²³.

Por todo ello, los iSGLT-2 constituyen el tratamiento hipoglucemiante de elección en los pacientes con IC y DM2. Así lo recoge el reciente algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS²⁴ que recomienda el empleo de estos fármacos junto a la metformina en todo paciente con IC y DM2, salvo contraindicación de la ficha técnica ante TFGe < 30 ml/min /1,73 m².

USO DE ARGLP-1 EN IC

Los efectos sobre las hospitalizaciones por IC en los pacientes tratados con agonistas de los receptores de GLP-1 son inciertos. Los metaanálisis más recientes no son concluyentes sobre esta cuestión, encontrando en su mayoría resultados neutros para los arGLP-1 en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca^{25,26,27}. La pérdida de peso se ha relacionado con una disminución en las tasas de hospitalización por IC en los pacientes tratados con arGLP-1²⁸.

Ninguno de los principales estudios con los diferentes arGLP-1: ELIXA²⁹ (lixisenatida), LEADER³⁰ (liraglutida), EXSCEL³¹ (exenatida LAR), HARMONY³² (albiglutida), SUSTAIN 6³³ (semaglutida) o REWIND³⁴ (dulaglutida) han logrado disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca de forma significativa. Los mismos resultados se han obtenido con la nueva presentación oral de semaglutida en el estudio PIONEER 6³⁵. El metaanálisis de Giugliano et al.³⁶ de estos siete estudios encontró una modesta disminución del 9 % en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes con DM2 tratados con arGLP-1.

De estos datos se desprende la seguridad de los arGLP-1 en los pacientes con IC e incluso un posible discreto beneficio.

USO DE INSULINA EN IC

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben insulina tienen una mayor incidencia de IC y peores resultados que los que reciben solo agentes hipoglucemiantes orales. Es difícil inferir una relación entre el uso de insulina y el riesgo de IC en un entorno observacional, debido a que los pacientes tratados con insulina son generalmente mayores, tienen un aumento de las comorbilidades, y tienen un mayor riesgo de

complicaciones cardiovasculares y disfunción renal.

La insulina tiene un efecto antinatriurético, que depende de la dosis, con retención de sodio que junto con una disminución de la glucosuria puede potenciar la retención de líquidos y el aumento de peso, incrementando la posibilidad de IC diastólica³⁷. La insulina claramente causa aumento de peso, hipoglucemia recurrente y otros efectos adversos potenciales, incluida la hiperinsulinemia iatrogénica con el uso de insulina inyectada, que predispone a inflamación, aterosclerosis, hipertensión, dislipidemia, IC y arritmias³⁸. Además, la IC es un estado de resistencia a la insulina que conduce a un medio metabólico alterado que influirá en la estructura y función del miocardio donde el hiperinsulinismo tiene su papel³⁹.

Los pacientes con IC tratados con insulina deben tener objetivos terapéuticos más laxos, pues los controles de glicada < de 7 % se asocian con un aumento de la mortalidad frente a objetivos menos exigentes⁴⁰. No existen ensayos clínicos controlados que demuestren la seguridad de la insulina en pacientes con alto riesgo de desarrollar IC o mortalidad cardiovascular.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1++	La metformina es segura en todos los grados de IC crónica, tanto en IC-Fer como en IC-FEp.
1++	Los iSGLT-2 reducen las hospitalizaciones por IC en personas con DM2 independientemente de sus antecedentes de IC
1++	Los iDPP-4 no constituyen un grupo terapéutico de elección en el tratamiento de personas con DM2 e IC, dado que su comportamiento es, como mucho, neutro.
1++	La dapagliflozina y la empagliflozina demostraron en pacientes con y sin DM2 y con IC-Fer una disminución significativa de la primera hospitalización por IC.
1++	La pioglitazona causa aumento de peso, retención de líquidos, edema periférico y un mayor riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aunque no de mortalidad por IC.
1++	Los pacientes con DM2 tratados con saxagliptina tienen un aumento significativo de hospitalizaciones por IC.
1++	La insulina tiene un efecto antinatriurético, dependiente de la dosis, con retención de sodio, que, junto con una disminución de la glucosuria, puede potenciar la retención de líquidos y el aumento de peso, aumentando la posibilidad de IC diastólica.
1++	Dapagliflozina y empagliflozina demostraron en pacientes con y sin DM2, con IC en todos los ámbitos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, una disminución significativa de la primera hospitalización por IC.
2++	Los resultados con arGLP-1, en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, son neutros, con una tendencia favorable.
Grado de recomendación	

A	Las glitazonas están desaconsejadas en IC grados I y II y contraindicadas en grados III-IV de la NYHA.
A	Se recomienda el uso de iSGLT-2 en toda persona con DM2 e IC cuyo FGe sea > de 30 ml/min/1,73 m2.
A	Se recomienda el uso la metformina en personas con DM2 y IC de clase I-IV de la NYHA siempre que estén estables, y se debe suspender en presencia de IC aguda descompensada, o con fallo renal avanzado (TFGe < 30 ml/min/1,73 m2).
A	Se recomienda no tratar con saxagliptina a personas con DM2 con cualquier grado de IC.
A	Se recomienda el uso de iSGLT2 en toda persona con DM2 e IC con FE _r y FE _p cuyo FGe sea > de 25 ml/min/1,73m2
B	Se sugieren objetivos de hemoglobina glucosilada menos estrictos (7,5-8,5 %) en las personas con DM2 e IC.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed Filtros aplicados: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years	((“Diabetes Mellitus”) AND “Heart Failure”) AND “Insulin” ((“Heart Failure”) AND “Pioglitazone”) AND “Diabetes Mellitus” ((“Metformin”) AND “Diabetes Mellitus, Type 2”) AND “Heart Failure” ((“Diabetes Mellitus”) AND “Heart Failure”) AND “arGLP1” (“	2016-2021

BIBLIOGRAFÍA

- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes* 2021;15(3):588-95.
- Pérez-Belmonte LM, Lara-Rojas C, López-Carmona M, et al. Tendencias nacionales en hospitalización por insuficiencia cardíaca de pacientes con diabetes mellitus: periodo 1997-2010. *Rev Esp Cardiol* 2018; 71(5): 408-10.
- Nassif ME, Kosiborod M. A Review of Cardiovascular Outcomes Trials of Glucose-Lowering Therapies and Their Effects on Heart Failure Outcomes. *Am J Cardiol* 2019 Dec 15;124 Suppl 1:S12-S19.
- Mata-Cases M. Pregunta 53. ¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca? En: Ezkurra Loidi P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017: 63-67. <http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P53.pdf>
- Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018 Dec 21;39(48):4243-4254.
- Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick T. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. doi: 10.1186/s12933-020-01100-w
- Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Glucose-Lowering Therapies and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanistic Links, Clinical Data, and Future Directions. *Circulation*. 2018 Mar 6;137(10):1060-1073.

8. Adachi H, Katsuyama H, Yanai H. The low dose (7.5 mg/day) pioglitazone is beneficial to the improvement in metabolic parameters without weight gain and an increase of risk for heart failure. *Int J Cardiol* 2017 Jan 15; 227:247-248.
9. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen O, Cooper M, Kahn S, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Jan 1;321(1):69-79.
10. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016 Feb 17;352:i610. doi: 10.1136/bmj.i610.
11. Taylor O, Lam C. The Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Macrovascular and Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2020 Jul 25;93:100596.
12. Yang DY, He X, Liang HW, Zhang SZ, Zhong XB, Luo CF, et al. Comparative outcomes of heart failure among existent classes of anti-diabetic agents: a network meta-analysis of 171,253 participants from 91 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019 Apr 8;18(1) :47 doi: 10.1186/s12933-019-0853-x.
13. Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019 Apr;12(4):299-308.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-212.
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:1425-1435.
16. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:1425-1435.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-65.
18. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
19. Mc Murray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martínez F, et al.; DAFA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
20. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock S, Carson P, et al. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced). doi: 10.1056/NEJMoa 2022190.
21. Lee M, Brooksbank K, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell R, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):516-525.
22. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Christopher P, Cannon C, Leiter L, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117-128.
23. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich E, Furtado R, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus-systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Circulation* 2019;139:2022-2031.
24. Adán F, Barrot J, Cebrián-Cuenca A, Franch-Nadal J, Pardo JL, Ruiz-Quintero M, Torres JL. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(04):117-162.
25. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020 Jun 25;30(7):1106-1114.
26. Herrera R, Vidal X. Cardiovascular outcomes, heart failure and mortality in type 2 diabetic patients treated with

- glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs): A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Int J Clin Pract* 2020 Sep;74(9): e13553. doi: 10.1111/ijcp.13553.
27. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Apr;150:8-16.
 28. Ghosh-Swaby O, Goodman S, Leiter L, Cheng A, Connelly K, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 May;8(5):418-435.
 29. Pfeffer M, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein H, Koeber L, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.
 30. LEADER Trial. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Results From the Circulation. 2018;138:2908-2918.
 31. Holman R, Bethel MA, Mentz R, Thompson V, Lokhnygina Y, Buse J, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239.
 32. Green J, Hernández A, D'Agostino R, Granger Ch, Janmohamed S, Jones N, et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2018; 203:30-38.
 33. Cordiner R, Fisher M, Drummond R. SUSTAIN?6: cardiovascular safety of a once?weekly GLP?1 receptor agonist. *Practical Diabetes* 2016;33(8): 266-268a.
 34. Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13;394(10193):121-130.
 35. Bain S, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdanski P, Comlekci A, Consoli A, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab* 2019 Mar;21(3):499-508.
 36. Giugliano D, Maiorino M, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Espósito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 2019 Nov;21(11):2576-2580.
 37. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017 Jan;19(1):43-53.
 38. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DSH, Schwartz SS. Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2017 Nov-Dec;60(3):422-434.
 39. Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res* 2016 Apr 1;118(7):1151-69.
 40. Packer M. Higher mortality rate in patients with heart failure who are taking commonly prescribed antidiabetic medications and achieve recommended levels of glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2018 Jul;20(7):1766-1769.
 41. Solomon S, McMurray J, Claggett B, De Boer R, De Mets D, Hernández A. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-1098
 42. Anker S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16):1451-1461
 43. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Jhund? P, Kondo T?, Butt J, Docherty K, Claggett B, Desai A et al. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4> . *Nature Medicine* 2022; 28:1956-1964.
 44. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.