

AVANCES EN DIABETES TIPO 2

ADVANCES ON DIABETES MELLITUS 2.

Enrique González Sarmiento
Académico Electo
Servicio de Medicina Interna Hospital Clínico
C/Ramón y Cajal 3. 47005- Valladolid.
Jefe de Sección de Medicina Interna
Prof. Titular de Medicina .Faculta de Medicina de Valladolid
Correspondencia: Plaza de Tenerías 8
47006 Valladolid
enrgonz@gmail.com

Comunicación presentada el 31 octubre de 2013

An Real Acad Med Cir Vall 2014; 51: 77-85

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada por la Organización Mundial de la Salud como una de las epidemias del siglo XXI. Incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo esta la primera causa de mortalidad de estos pacientes, preferentemente por cardiopatía isquémica e ictus cerebral, dependiendo de una combinación de factores de riesgo específicos, muchos de los cuales están relacionados con factores potencialmente evitables como la hiperglucemia, la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión arterial. Con el fin de corroborar el impacto de la intervención de la glucemia en la enfermedad cardiovascular, en los últimos años se han realizado diferentes ensayos clínicos (VADT, ACCORD, ADVANCE, UKPDS) sin obtener resultados concluyentes. Además, hasta el momento, los antidiabéticos “clásicos” han demostrado buena potencia en cuanto a alcanzar los objetivos de HbA1c, pero son muy pobres sus efectos protectores cardiovasculares. Los nuevos medicamentos como las incretinas pueden tener efectos potenciales de cardioprotección, dada la presencia de receptores para GLP-1 en diferentes estructuras, como el corazón, el sistema vascular periférico y el adipocito, aunque se precisa de ensayos clínicos a largo plazo para demostrar estos efectos beneficiosos.

Palabras claves

Diabetes mellitus, riesgo cardiovascular, antidiabéticos orales clásicos, nuevos fármacos, incretinas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is considered by the World Health Organization as one of the XXI Century epidemic. It increases the risk of cardiovascular disease, this being the first cause of mortality in these patients, preferably from ischemic heart disease and cerebral stroke, depending on a combination of specific risk factors, many of which are related to potentially avoidable factors such as hyperglycemia, obesity, smoking and hypertension. In order to corroborate the impact of glycemic intervention in cardiovascular disease, in recent years several clinical trials (VADT, ACCORD, ADVANCE, and UKPDS) have been made without conclusive results. Also, so far, 'classic' antidiabetics have shown good power in reaching HbA1c targets, but its cardiovascular protective effects are very poor. New drugs such as incretins may have potential cardioprotective effects, given the presence of GLP-1 receptors in different structures such as the heart, the peripheral vascular system and the adipocyte, although it requires long-term clinical trials to demonstrate these beneficial effects

Keywords

Diabetes mellitus, cardiovascular risk, classics oral antidiabetic, new drugs, incretins.

LA DIABETES COMO ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es considerada por la Organización Mundial de la Salud como una de las epidemias del siglo XXI. Se estima un incremento de su prevalencia en el mundo de un 51 % para el año 2030. En España según el estudio Diabet@.es Study (1) la prevalencia de la DM2 es del 13,8% estimándose en un 6% la no diagnosticada. Según la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 (2) en nuestro país, la evolución de los principales factores de riesgo muestra una tendencia ascendente. Desde 1993, la hipertensión ha pasado del 11,2% al 18,5%, la diabetes del 4,1% al 7,0% y el colesterol elevado del 8,2% al 16,4%. Por otro lado es importante valorar las cifras de obesidad, dada la estrecha relación que existe con la DM2. De cada 100 adultos de 18 y más años, 17 padecen obesidad y 37 presentan sobrepeso. La obesidad ha aumentado del 7,4% al 17,0% en los últimos 25 años. De cada 10 niños y adolescentes de dos a 17 años, dos tienen sobrepeso y uno obesidad.

La DM2 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo esta la primera causa de mortalidad de los diabéticos, preferentemente por cardiopatía isquémica e ictus cerebral (3,4,5).

La historia natural de la DM2 cursa de manera silente durante años, lo que justifica que al menos el 50% de los estados de prediabetes (alteración de la glucosa en ayunas e hiperglucemia postprandial) y de DM2 se diagnostiquen tardíamente. Así mismo explica que durante este tiempo, el efecto deletéreo de la glucosa, junto a otros factores asociados, sobre los vasos condicione que, al diagnóstico de la enfermedad, el 50% de los pacientes tengan una o más complicaciones crónicas, como ha demos-

trado el estudio UKPDS (6). Además, si se incluye la hipertensión arterial y la disfunción eréctil como complicación, el porcentaje llegará al 65-70 % de los diabéticos.

La presencia de una complicación en un paciente diabético es, probablemente, dependiente de una combinación de factores de riesgo específicos, muchos de los cuales están relacionados con factores potencialmente evitables como la hiperglucemia, la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión arterial, entre otros.

Según el estudio UKPDS (6), en pacientes con DM2 el riesgo de complicaciones diabéticas está estrechamente correlacionado con la hiperglucemia previa. Demostró que una reducción de la HbA1c disminuye el riesgo de complicaciones, principalmente de pequeño vaso y solo de algunas complicaciones cardiovasculares (como el infarto de miocardio no fatal) pero sin reducir el riesgo de muerte cardiovascular o la mortalidad por todas las causas, tanto más cuanto mayor sea el descenso de los niveles de HbA1c y viceversa. Una vez ajustados los hallazgos por edad, sexo y grupo étnico, la HbA1c sigue estando relacionada con la tasa de complicaciones de manera positiva, de ahí la importancia de ajustar sus valores a los más cercanos posibles a la normalidad (<6%). Se justifica porque la hiperglucemia condicionaría la glicación irreversible de las proteínas intra y extracelulares, una alteración en las vías de señalización con inducción de estrés oxidativo, cambios vasculares patológicos y daño tisular que condicionaría el evento cardiovascular.

Con el fin de corroborar el impacto de la intervención de la glucemia en la enfermedad cardiovascular, en los últimos años se han realizado diferentes ensayos clínicos, doble ciegos y randomizados (VADT, ACCORD, ADVANCE, UKPDS, entre otros) (7,8,9,10) a grupos de pacientes diabéticos, generalmente de alto riesgo vascular, mal controlados con las medicaciones habituales, aleatorizados a seguir un control intensivo o convencional de la glucemia, siendo los resultados contradictorios. Ninguno de ellos demostró diferencias claras sobre riesgo cardiovascular. Solamente el estudio UKPDS (10) tras 10 años de seguimiento post-ensayo y a pesar de una pérdida temprana de las diferencias de glucemia, entre el grupo de control intensivo y el grupo de terapia convencional, demostró una reducción continua en el riesgo microvascular y la reducción del riesgo emergente para el infarto de miocardio y muerte por cualquier causa.

Dado los objetivos tan estrictos de HbA1c que se pretendieron alcanzar en todos los estudios anteriormente reseñados, se incrementó de una manera importante el riesgo de hipoglucemias graves en los grupos de tratamiento intensivo, principalmente en el estudio ACCORD (8), que tuvo como objetivo reducir la HbA1c por debajo del 6%. Esto, probablemente, condicionó un incremento de la mortalidad cardiovascular que obligó a la suspensión del ensayo clínico.

El estudio UKPDS demostró, además, que controlar bien la tensión arterial aporta más beneficios que el control de la glucosa, hecho que posteriormente corroboró el estudio STENO 2 (11). Después de ocho años de seguimiento, en este estudio realizado en pacientes diabéticos que presentaban un alto riesgo de enfermedad car-

diovascular (con microalbuminuria), se observó una reducción del riesgo de episodios macrovasculares del 47% al controlar intensivamente no sólo la glucemia sino también el resto de los factores de riesgo asociados (obesidad, tensión arterial, dislipemia), hecho a tener en cuenta en la práctica clínica.

OBJETIVOS DE CONTROL EN EL DIABÉTICO TIPO 2

Por tanto, resulta imprescindible adoptar un enfoque terapéutico estricto y lo más precozmente posible, en estos pacientes, con un abordaje integral de todos los factores de riesgo, obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, etc. (intervención multifactorial) independientemente de los eventos cardiovasculares previos e individualizando los objetivos glucémicos.

Estos objetivos dependerán de diversas situaciones clínicas de cada uno de los pacientes y que recientemente han sido agrupados por BEIGI (12) para la HbA1c en: situaciones psicosocioeconómicas, edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de complicaciones concomitantes, riesgo de hipoglucemias, comorbilidades asociadas y enfermedad cardiovascular presente. Según ello el objetivo, aceptado por todas las sociedades científicas, podrá ser HbA1c <6%-<8%.

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS “CLÁSICOS” Y RIESGO VASCULAR

Para obtener este objetivo y de acuerdo a los distintos esquemas de tratamiento, donde todas las sociedades científicas consideran como primer escalón la modificación del estilo de vida, contamos con diferentes grupos terapéuticos clásicos: biguanidas (metformina), sulfonilureas, glinidas, inhibidores de las alfa glucosidasas, glitazonas e insulina.

Todos ellos han demostrado de manera fehaciente que tienen una buena potencia en cuanto a alcanzar los objetivos de HbA1c, pero muy pobres efectos protectores cardiovasculares.

De todos ellos, en metanálisis muy recientes, se han demostrado las ventajas sobre riesgo cardiovascular de la metformina sobre otros antidiabéticos orales. Por ello y por su efecto insulinosensibilizante, no producir hipoglucemias y tener efecto neutro sobre el peso, tras el fracaso de la modificación del estilo de vida en el control de la enfermedad, es la metformina la que ocupa el siguiente escalón terapéutico, que en caso de ser bien tolerada se mantendrá durante toda la vida del paciente.

En el metanálisis de PHUNG (13), realizado a partir de 33 estudios, con un número de pacientes de 1.325.446, con una duración de los estudios de 0,46 a 10,4 años, se comparan los eventos cardiovasculares de las sulfonilureas con otros antidiabéticos orales. Las sulfonilureas se asocian con un riesgo significativamente mayor de muerte cardiovascular (riesgo relativo 1,27, intervalo de confianza del 95 % 1,18 a

1,34, n = 27 comparaciones), evento cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización y muerte (riesgo relativo 1,10, intervalo de confianza del 95 % 1.4 a 1.16, n = 43 comparaciones). Los resultados sugieren que el uso de sulfonilureas puede elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes.

En el metanálisis de Tzoukaki (14) de estudios de cohortes retrospectivos (1990-2005) estudian 91.521 DM2. Las variables principales estudiadas fueron: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y todas las causas de mortalidad. Los hallazgos obtenidos sugieren un perfil de riesgo desfavorable de las sulfonilureas en comparación con metformina para todos los resultados examinados. La pioglitazona se asoció con una menor mortalidad por cualquier causa en comparación con la metformina. Pioglitazona también tenía un perfil de riesgo favorable en comparación con rosiglitazona; aunque esto requiere la replicación en otros estudios.

El estudio DIGAMI 2 (15) se diseñó con el objetivo de estudiar el impacto del tratamiento hipoglucemiante en el pronóstico de los pacientes diabéticos con infarto de miocardio. Concluye con que no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre las sulfonilureas, metformina, e insulina. En este análisis *post hoc*, el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal aumentó significativamente por el tratamiento con insulina, mientras que la metformina tuvo un efecto protector.

A pesar de todo es necesario realizar más ensayos aleatorios para confirmar estas tendencias.

EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS

Dado los escasos beneficios cardiovasculares obtenidos hasta el momento con estas medicaciones “clásicas”, se han investigado otras nuevas. En 2008 y posteriormente en 2013 la FDA (16,17), a raíz de lo comentado anteriormente, publica un informe sobre nuevos medicamentos para el tratamiento de la diabetes, haciendo hincapié en la necesidad de ensayos clínicos a largo plazo con el fin de demostrar la ausencia de eventos adversos cardiovasculares. Su mensaje principal es que todos los programas de desarrollo para la DM2 deben descartar un incremento inaceptable del riesgo cardiovascular.

Recientemente se han introducido en la práctica clínica de la DM2 fármacos con efecto incretina, desarrolladas a partir del *Glucagon-like péptide-1* (GLP-1), incretina secretada en el intestino delgado, en respuesta a la ingestión de nutrientes. Estimula las células β e inhibe las α pancreáticas incrementando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón. Además condiciona un retraso en el vaciado gástrico, lo que resulta en la reducción de la glucemia de forma glucodependiente (solo actúan cuando los niveles de glucemia están elevados), por lo que no producen hipoglucemia. Es rápidamente neutralizada (1-3 minutos) por la enzima *dipeptidyl*

peptidase 4 (DPP-4) lo que limita su potencial terapéutico, dado que debería administrarse en forma de infusión continua, algo inadecuado para tratar una enfermedad crónica como es la DM2.

Por ello se han obtenido unas nuevas moléculas basadas en las incretinas: inhibidores de la enzima DPP-4 (IDPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) y agonistas del receptor de GLP-1: análogos humanos del GLP-1 (liraglutide) y terapias basadas en agonistas del receptor de GLP-1 como Exendin (exenatide), que consiguen una vida media en plasma más prolongada por diferentes mecanismos.

Además de su efecto hipoglicemiante tienen efecto neutro sobre el peso (IDPP-4) o le disminuyen de forma importante (agonistas del receptor de GLP-1) hecho a tener en cuenta en el tratamiento de estos pacientes dado que la mayoría son obesos.

Se piensa que, además, pueden tener efectos potenciales de cardioprotección, dada la presencia de receptores para GLP-1 en diferentes órganos y estructuras. Así, a nivel vascular periférico la unión al receptor determina vasodilatación y aumento de la permeabilidad del vaso, a nivel renal condiciona un incremento en la excreción de Na^+ y a nivel del cardiomiocito favorece la contractilidad, disminuyendo la tensión arterial y mejorando el gasto cardiaco. La activación de los receptores a nivel del adipocito tiene un efecto positivo sobre los lípidos, dado que incrementan la lipólisis, la termogénesis y la secreción de adiponectina a través del incremento de GMPc (18). Todo ello justificaría el efecto protector cardiovascular de estos medicamentos (19).

Es alentador que los estudios en modelos preclínicos y en pacientes con síndrome coronario agudo sugieren un posible efecto cardioprotector de los agonistas de GLP1 o del receptor de GLP1 nativo (19). Por otra parte, los metanálisis de los datos de los programas de desarrollo de fase 3 no indican un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) con terapias basadas en incretinas.

A pesar de todo lo comentado anteriormente, a nivel de la práctica clínica y en los diferentes ensayos clínicos no se ha demostrado de una manera fehaciente estos beneficios.

En los metanálisis de Vilsboll, Xi-Mei Wang y de Monami (20,21,22) de estudios randomizados y controlados de pacientes con o sin DM2 tratados con agonistas de GLP-1 o con IDPP-4, controlados con placebo, antidiabéticos orales, o insulina, se evidencia que el tratamiento con agonistas de GLP-1 conduce a la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad con o sin DM2 así como a una disminución de la tensión arterial y de la serie lipídica, pero no a una reducción de los eventos cardiovasculares mayores de cualquier tipo.

Dado que ninguno de los antidiabéticos “clásicos” ha demostrado evidentes beneficios cardiovasculares y que los nuevos medicamentos antidiabéticos no han demostrado mejoría de las alteraciones vasculares, se necesitan nuevos estudios a largo plazo.

En este sentido los grandes ensayos clínicos controlados y aleatorios destinados a demostrar la eficacia de las incretinas en la reducción de eventos cardiovasculares, independientemente de su acción anti hiperglucémica, están en curso. Estos ensayos también darán la información necesaria en su seguridad.

Entre ellos destacan los siguientes: TECOS, EXSCEL, CAROLINA, LEADER, ELIXA (23) y otros, recientemente publicados como el EXAMINE (24) (alogliptina) o el SAVOR-TIME 53 (saxogliptina) (25), en pacientes con DM2. Se mostró que las tasas de eventos adversos cardiovasculares mayores no aumentaron con dichos medicamentos en comparación con el placebo, pero tampoco demostraron efectos beneficiosos cardiovasculares. Fuero estudios de no inferioridad.

Otros nuevos hipoglucemiantes de familias distintas a las incretinas están en diferentes fases de desarrollo, como los inhibidores de SGLT2, Agentes activadores SIRT1, Antagonistas receptor IL-1, Inhibidores 11βHSD1, Agonistas VPAC2, Antagonistas receptor glucagón, etc, teniendo todos como objetivo, además del control de la glucemia, el control de los factores de riesgo cardiovascular asociados y la prevención de dichas complicaciones.

Por todo ello, podemos concluir que el tratamiento actual de la DM2, de cara a prevenir complicaciones cardiovasculares, se basa por el momento en el diagnóstico precoz y en el control estricto de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular asociados, acercándonos lo más posibles a los objetivos establecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et-al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
2. <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>
3. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006 Jul 1;368(9529):29-36.
4. Salgado Pineda M, Franch Nadal J, Pallas Ellacuria M, Oriol Zerbe C, Grau Bartomeu J, Castellà García J. Statistics and causes of mortality in type-2 diabetes. *Aten Primaria*. 2001 May 31;27(9):654-7.
5. Roche MM, Wang PP. Sex differences in all-cause and cardiovascular mortality, hospitalization for individuals with and without diabetes, and patients with diabetes diagnosed early and late. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2582-90.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

7. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D, Henderson W. Cooperative Study of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2003 Nov-Dec;17(6):314-22.
8. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, Genuth S, Gerstein HC, Ginsberg HN, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Margolis KL, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Sullivan MD. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 18;99(12A):21i-33i.
9. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease--preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetología* 2001 Sep;44(9):1118-20.
10. 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 Oct 9;359(15):1577-89.
11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-93.
12. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):554-9.
13. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1160-71.
14. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. 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 Dec 3;339:b4731.
15. Mellbin LG, Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the **DIGAMI 2** trial. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(5):374-9.
16. Hennekens CH, Hebert PR, Schneider WR, O'Brien P, Demets D, Borer JS. Academic perspectives on the United States Food and Drug Administration's guidance for industry on diabetes mellitus. *Contemp Clin Trials*. 2010 Sep;31(5):411-3
17. Bailey CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2098-106
18. Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. *Diabetol Metab Syndr* 2013 Aug 29;5(1):47.
19. van Genugten RE, Möller-Goede DL, van Raalte DH, Diamant M. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies: potential benefit for cardiovascular-risk management in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013 Jul;15(7):593-606.

20. Foghsgaard S, Vedtofte L, Mathiesen ER, Svare JA, Gluud LL, Holst JJ, Damm P, Knop FK, Vilsbøll T. The effect of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist on glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus: protocol for an investigator-initiated, randomised, placebo-controlled, double-blinded, parallel intervention trial. *BMJ Open*. 2013 Oct 30;3(10):e003834. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003834.
21. Wang XM, Yang YJ, Wu YJ. The emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardiovascular protection: current position and perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013 Aug;27(4):297-307.
22. 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 Feb;15(2):112-20
23. Bailey CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2098-106.
24. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.