

Nuevos fármacos antidiabéticos y sus efectos sobre el riesgo cardiovascular



Dra. Nieves Arias Mendoza
FED Endocrinología y Nutrición
7 Junio 2017



Introducción

- Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- Más del 60% de los pacientes muere por causas cardiovasculares mientras que una alta proporción sufre a lo largo de su vida complicaciones CV graves.
- La DM 2 proporciona un riesgo 2 a 4 veces mayor de evento coronario y disminución de la esperanza de vida (6-7 años).
- A pesar de esta clara correlación no está claro que el control glucémico per se pueda disminuir el riesgo CV.
- La seguridad cardiovascular de los fármacos hipoglucemiantes se empezó a investigar desde 2008 (FDA y EMA).



Era pre-2008

1977. UKPDS.

- Randomización pacientes para tratamiento de la DM standard o intensivo (insulina, sulfonilurea o metformina).
- 10 años. Disminución de riesgo de muerte (por cualquier causa) en el grupo intensivo con cualquiera de los 3 fármacos.
- La disminución del riesgo fue mayor con Metformina (39%, 36% global) que con insulina o sulfonilurea.

- Otros estudios no encontraron diferencias en el riesgo cardiovascular entre las distintas intervenciones para reducir los niveles de glucosa:
 - HEART2D. Insulina basal y prandial
 - BARI2D. Sensibilizadores de insulina con secretores de insulina
 - ORIGIN. Prediabéticos y DM 2 randomizados para glargina o tratamiento standard.
- Estudios que encontraron aumento de riesgo cardiovascular:
 - Metanálisis encontraron relación entre la rosiglitazona y riesgo de infarto miocardio e insuficiencia cardíaca.
 - El estudio RECORD sólo aumento de insuficiencia cardíaca.
 - PROactive. Reducción de eventos cardiovasculares e intervenciones con pioglitazona. Aumento insuficiencia cardíaca.



REQUISITOS ESTUDIOS

- Excluir un inaceptable riesgo cardiovascular: no superar el intervalo confianza 95%, no más de 1,8 de aumento de riesgo o 1,3 RR para los eventos adversos mayores vs grupo control.
- Para cumplir requerimientos estadísticos, debe ser metaanálisis controlado con placebo o ensayos controlados.
- Los pacientes deben ser de alto riesgo cardiovascular, incluyendo edad avanzada, enfermedad avanzada y enfermos renales.
- Al menos 2 años de seguimiento.
- Evaluación prospectiva de los eventos cardiovasculares en estudio fase 2 y 3.



ESTUDIOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- Se han iniciado 15 ensayos clínicos a medio/largo plazo de seguimiento, de los cuales tenemos resultados de 7 de ellos.
- A diferencia de los previos a 2008:
 - Tienen mayor número de pacientes
 - Mayor número de países participantes.
 - Mayor variedad étnica.
 - El tiempo de seguimiento de media es de 2,5 años.
- Hay diferencias en los criterios de inclusión (edad, calculo RCV)
- Los estudios modernos se desarrollan en el estado actual de cuidado de un paciente diabético (nuevos antihipertensivos, estatinas, revascularización CV).

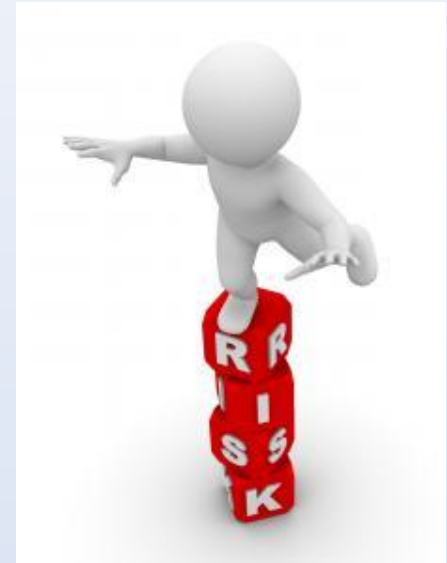


Table 1 Basic characteristics of CVOTs started after 2008 FDA regulation

	Study status	Drug	Drug class	Intervention	Primary Outcome	N	Follow-up (years)	Start and estimated end date	Clinicaltrials.gov ID
SAVOR-TIMI53	Completed	Saxagliptin	DPP-4 inhibitor	Addition of saxagliptin vs. placebo to usual diabetes care	CV death, MI, or stroke	18,206	2.1	05.2010–05.2013	NCT01107886
EXAMINE	Completed	Alogliptin	DPP-4 inhibitor	Addition of alogliptin vs. placebo to usual diabetes care	CV death, MI, or stroke	5380	1.5	10.2009–06.2013	NCT00968708
TECOS	Completed	Sitagliptin	DPP-4 inhibitor	Sitagliptin vs. placebo	CV death, MI, UA, or stroke	14,724	3	12.2008–03.2015	NCT00790205
ELDA	Completed	Lixisenatide	GLP-1 inhibitor	Lixisenatide vs. placebo	CV death, MI, UA, or stroke	6076	2.1	06.2010–02.2015	NCT01147250
EMPA-REG OUTCOME	Completed	Empagliflozin	SGLT-2 inhibitor	Empagliflozin 10 mg vs. empagliflozin 25 mg vs. placebo	CV death, MI, or stroke	7000	3.1	07.2010–04.2015	NCT01131676
LEADER	Completed	Liraglutide	GLP-1 inhibitor	Liraglutide vs. placebo	CV death, MI, or stroke	9340	3.8	08.2010–12.2015	NCT01179048
SUSTAIN-6	Completed	Semaglutide	GLP-1 inhibitor	Semaglutide 0.5 mg vs. semaglutide 1.0 mg vs. placebo	CV death, MI, or stroke	3299	1.99	02.2013–01.2016	NCT01720446
EXSCEL	Ongoing, not recruiting	Exenatide	GLP-1 inhibitor	Exenatide once weekly vs. placebo	CV death, MI, or stroke	14,000		06.2010–04.2018	NCT01144338
CAROLINA	Ongoing, not recruiting	Linagliptin	DPP-4 inhibitor	Linagliptin vs. placebo	CV death, MI, UA, or stroke	6000		10.2010–09.2018	NCT01243424
REWIND	Ongoing, not recruiting	Dulaglutide	GLP-1 inhibitor	Dulaglutide vs. placebo	CV death, MI, or stroke	9622		07.2011–01.2016	NCT01394952
ITCA650	Ongoing, not recruiting	Exenatide in DURCOS	GLP-1 inhibitor	ITCA 650 (exenatide in DURCOS) vs. placebo	CV death, MI, UA, or stroke	4000		03.2013–07.2018	NCT01455896
DECLARE-TIMI	Ongoing, not recruiting	Dapagliflozin	SGLT-2 inhibitor	Dapagliflozin 10 mg vs. placebo	CV death, MI, or stroke	17,276		01.2013–04.2019	NCT01730534
CARMELINA	Ongoing, not recruiting	Linagliptin	DPP-4 inhibitor	Linagliptin vs. placebo	CV death, MI, UA, or stroke	8000		07.2013–01.2018	NCT01897532
DEVOTE	Ongoing, not recruiting	Insulin degludec	Basal insulins	Insulin degludec vs. insulin glargine	CV death, MI, or stroke	7637		10.2013–09.2016	NCT01959529

Table 1 continued

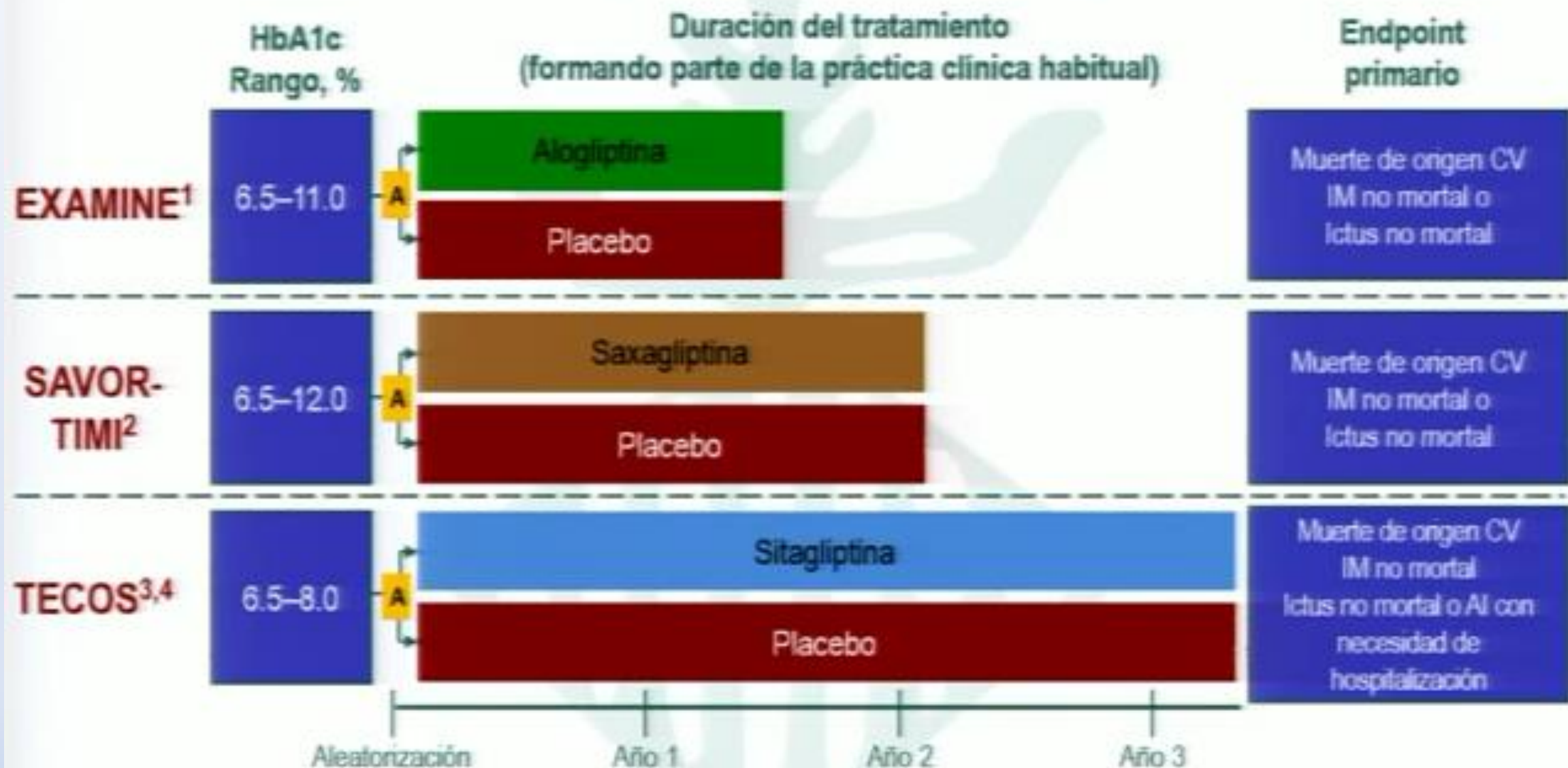
	Study status	Drug	Drug class	Intervention	Primary Outcome	N	Follow-up (years)	Start and estimated end date	Clinicaltrials.gov ID
Ertugliflozin trial	Ongoing, not recruiting	Ertugliflozin	SGLT-2 inhibitor	Ertugliflozin 5 mg vs. ertugliflozin 15 mg vs. placebo	CV death, MI, or stroke	3900		11.2013–06.2020	NCT01986881
TOSCA-IT	Ongoing, not recruiting	Pioglitazone	PPAR-γ agonists	Pioglitazone vs. sulfonylurea	Death, MI, stroke or coronary revascularization	3371		09.2008–12.2018	NCT00700856
CANVAS	Ongoing, not recruiting	Canagliflozin	SGLT-2 inhibitor	Canagliflozin 100 mg vs. canagliflozin 300 mg vs. placebo	CV death, MI, UA, or stroke	4418		12.2009–06.2017	NCT01032629

Table 3 Concomitant medication at baseline in CVOTs referred to in the text

Concomitant medication @baseline	Antihyperglycemic medication N (%)			CV treatment N (%)					
	Insulin	Metformin	Sulphony-lurea	Aspirin	Statins	Antiplatelet/anticoagulant	Beta-blocker	ACEI/ARB	Other anti-hypertensives
SAVOR-TIMI53	6757 (40.9)	11,094 (67.4)	6332 (38.5)	12,390 (75.2)	12,892 (78.3)	13,386 (81.3)	10,117 (61.4)	12,935 (78.5)	6730 (40.9)
EXAMINE	1605 (29.8)	3562 (66.2)	2503 (69.9)	4881 (90.7)	4866 (90.4)	5232 (97.2)	4411 (81.9)	4411 (81.9)	1197 (22.2)
TECOS	3408 (23.2)	11,966 (81.6)	6645 (45.3)	11,518 (78.5)	11,719 (79.9)	3167 (21.7)	9322 (63.5)	11,555 (78.8)	4961 (33.8)
ELIXA	2292 (37.8)	3834 (63.2)	1863 (30.7)	5726 (94.4)	5621 (92.6)	480 (7.9)	5119 (84.4)	5151 (84.9)	1327 (21.9)
EMPA-REG OUTCOME	2394 (34) ^a	3933 (55.9) ^a	1383 (19.6)	5990 (85)	5387 (77)	–	4537 (64)	5651 (80)	2114 (30)
LEADER	3905 (41.8) ^a	7136 (76.4)	4721 (50)	6523 (69.8)	6729 (72)	6322 (67.7)	5173 (55.4)	4761 (51)	920 (9.85)
SUSTAIN-6	1913 (58.0)	2414 (73.2)	1410 (42.8)	2108 (63.9)	2399 (72.8)	406 (12.3)	1894 (57.4)	1642 (49.8)	258 (7.8)
CAROLINA	–	4982 (82.5)	1728 (28.6)	3026 (50.1)	3872 (64.1)	–	2344 (38.8)	2664 (44.1)	1770 (29.3)
CANVAS	2171 (50.1)	3158 (72.9)	2032 (46.9)		3119 (72.0)	3073 (71.0)			

^a Both mono and dual therapy

EXAMINE, SAVOR-TIMI y TECOS

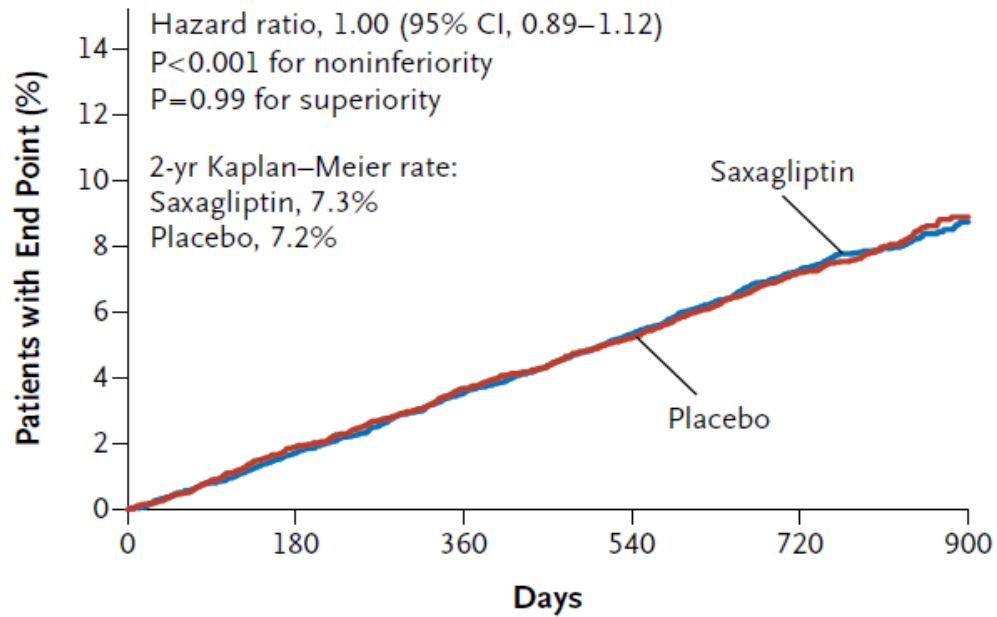


SAVOR-TIMI



- 16492 pacientes DM 2 con antecedentes o riesgo CV.
- Randomización placebo-saxagliptina.
- Seguimiento 2,1 años. 05.2010-05.2013
- Objetivo primario: Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus.
- Objetivos secundarios: hospitalización por angina inestable, revascularización coronario o insuficiencia cardiaca.

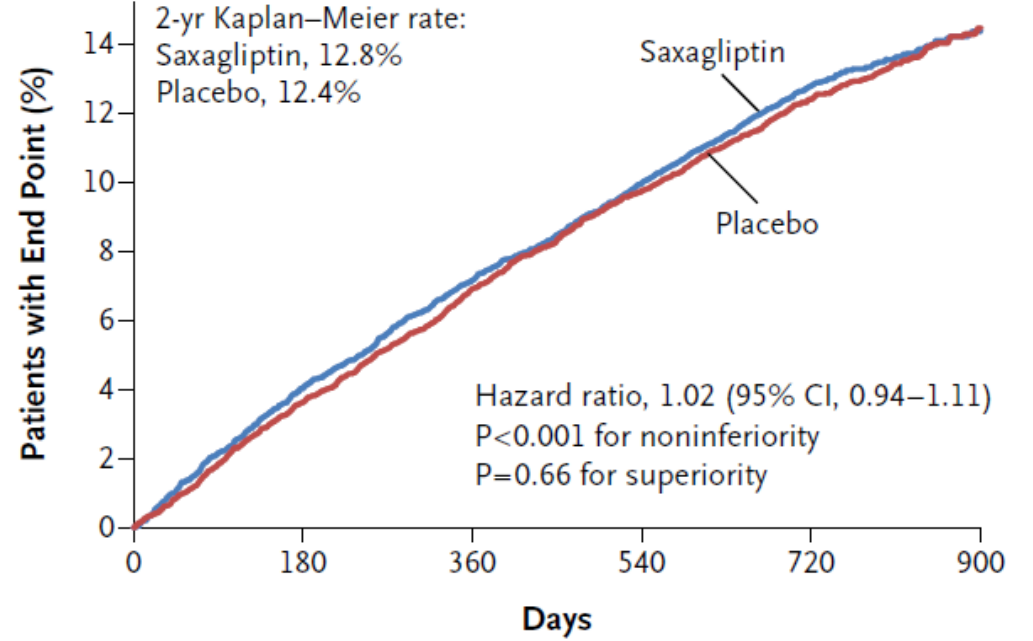
A Primary End Point



No. at Risk

Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

B Secondary End Point



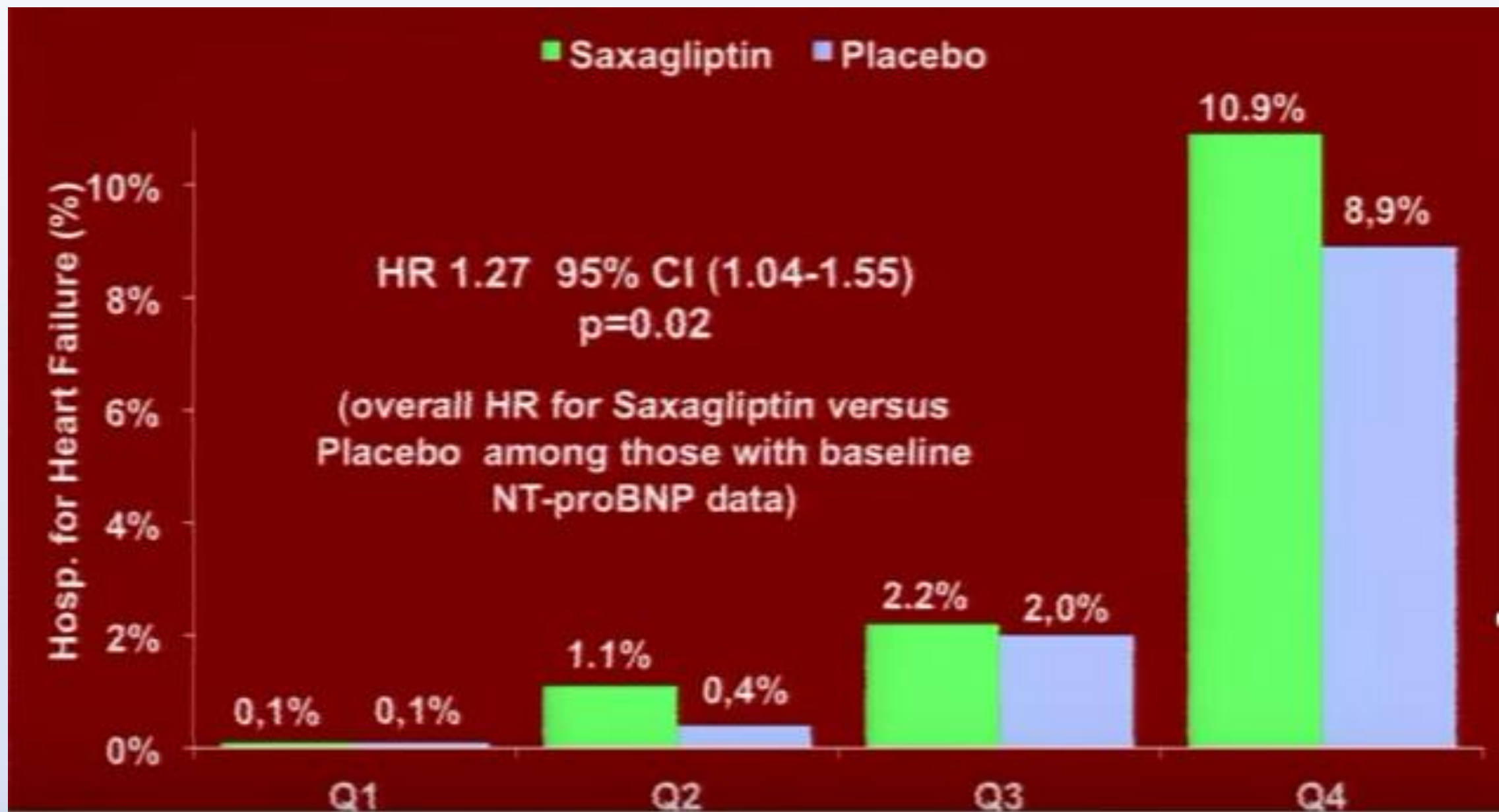
No. at Risk

Placebo	8212	7843	7502	6926	4602	813
Saxagliptin	8280	7880	7539	6963	4660	817

Table 2. Prespecified Clinical End Points.*

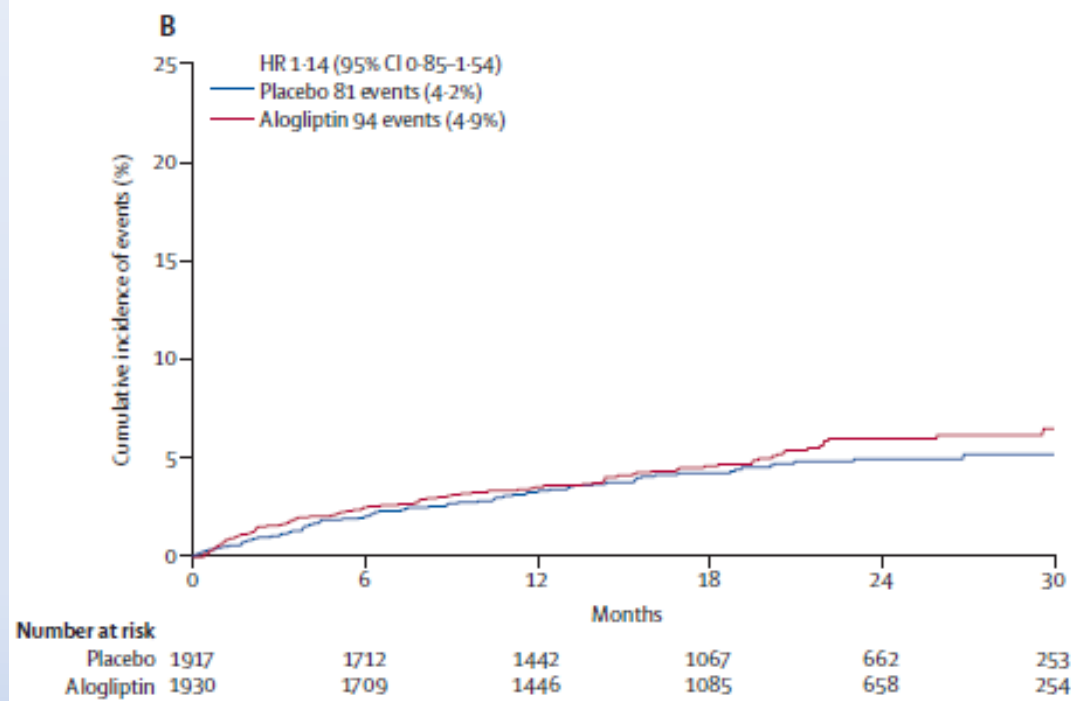
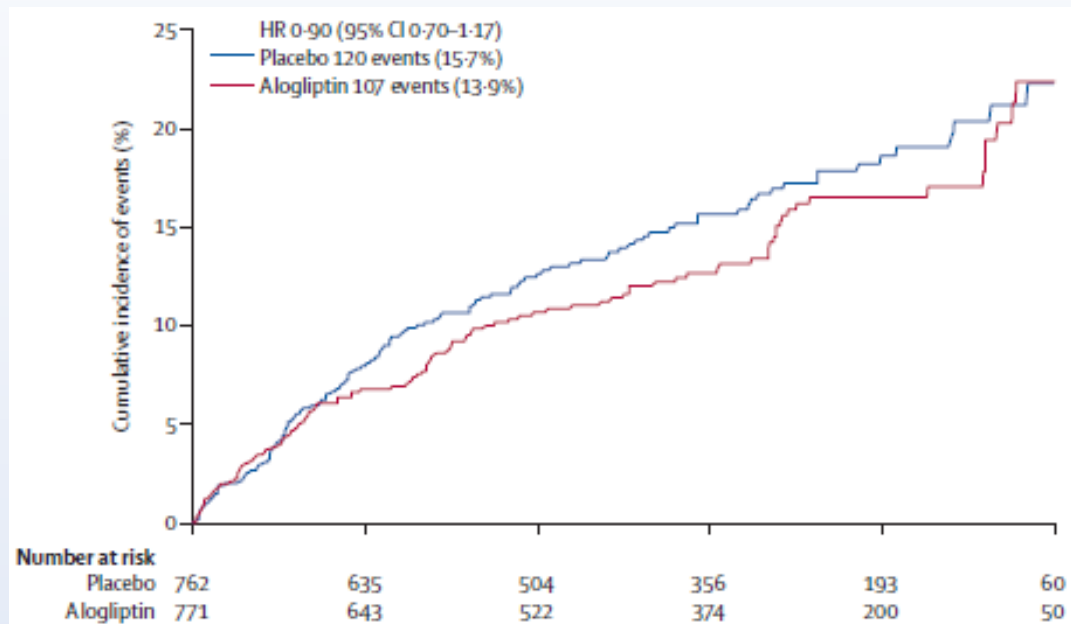
End Point	Saxagliptin (N= 8280) <i>no. (%)</i>	Placebo (N= 8212) <i>no. (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point	613 (7.3)	609 (7.2)	1.00 (0.89–1.12)	0.99
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point	1059 (12.8)	1034 (12.4)	1.02 (0.94–1.11)	0.66
Death from any cause	420 (4.9)	378 (4.2)	1.11 (0.96–1.27)	0.15
Death from cardiovascular causes	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
Myocardial infarction	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hospitalization for unstable angina	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hospitalization for heart failure	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hospitalization for coronary revascularization	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 μ mol/liter)	194 (2.2)	178 (2.0)	1.08 (0.88–1.32)	0.46
Hospitalization for hypoglycemia	53 (0.6)	43 (0.5)	1.22 (0.82–1.83)	0.33

* Event rates and percentages are 2-year Kaplan–Meier estimates.





- 5380 pacientes DM2 con evento cardiovascular previo (15-90 días previos).
- Randomización para alogliptina vs placebo
- Seguimiento: 1,5 años.
- Objetivo primario. Muerte origen CV, infarto de miocardio, ictus.
- Objetivos secundarios. Cualquier causa muerte, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, revascularización o angina inestable e ingreso en hospital por insuficiencia cardiaca.



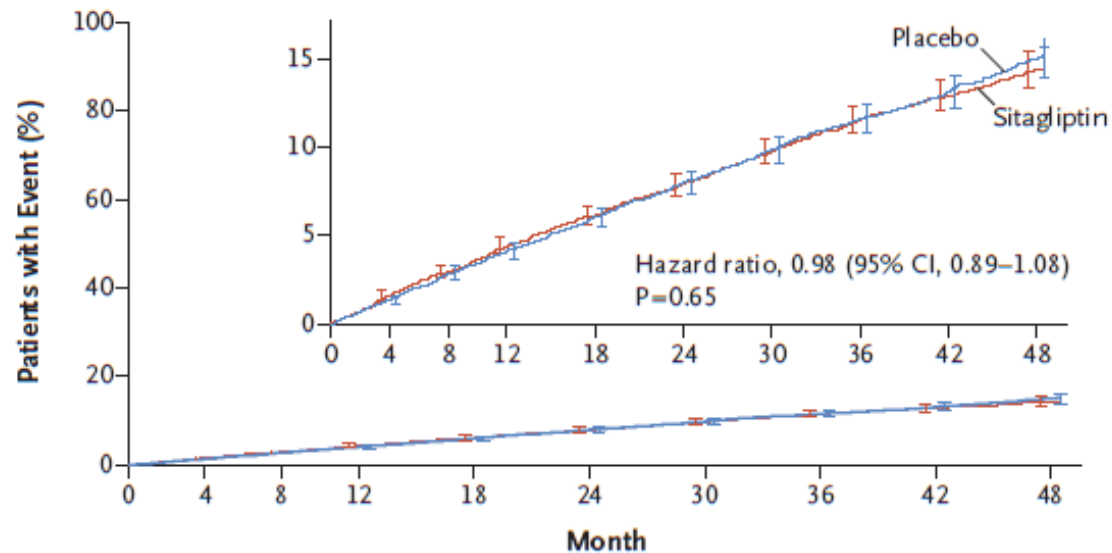
	Alogliptin (n=2701)	Placebo (n=2679)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Composite	433 (16.0%)	441 (16.5%)	0.98 (0.86-1.12)	0.728
All-cause mortality	106 (3.9%)	131 (4.9%)	0.80 (0.62-1.03)	0.081
Non-fatal myocardial infarction	171 (6.3%)	155 (5.8%)	1.10 (0.88-1.37)	0.393
Non-fatal stroke	28 (1.0%)	29 (1.1%)	0.97 (0.58-1.62)	0.898
Urgent revascularisation due to unstable angina	43 (1.6%)	47 (1.8%)	0.90 (0.60-1.37)	0.632
Hospital admission for heart failure	85 (3.1%)	79 (2.9%)	1.07 (0.79-1.46)	0.657

Table 3: Risk of composite prespecified exploratory endpoint and first occurrence of components



- 14724 pacientes DM 2 con enfermedad cardiovascular previa.
- Randomización para sitagliptina o placebo.
- Seguimiento 3 años.
- Objetivo primario: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o ictus.
- Objetivos secundarios: conjunto de infarto de miocardio (mortal o no), ictus (mortal o no), muerte por cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

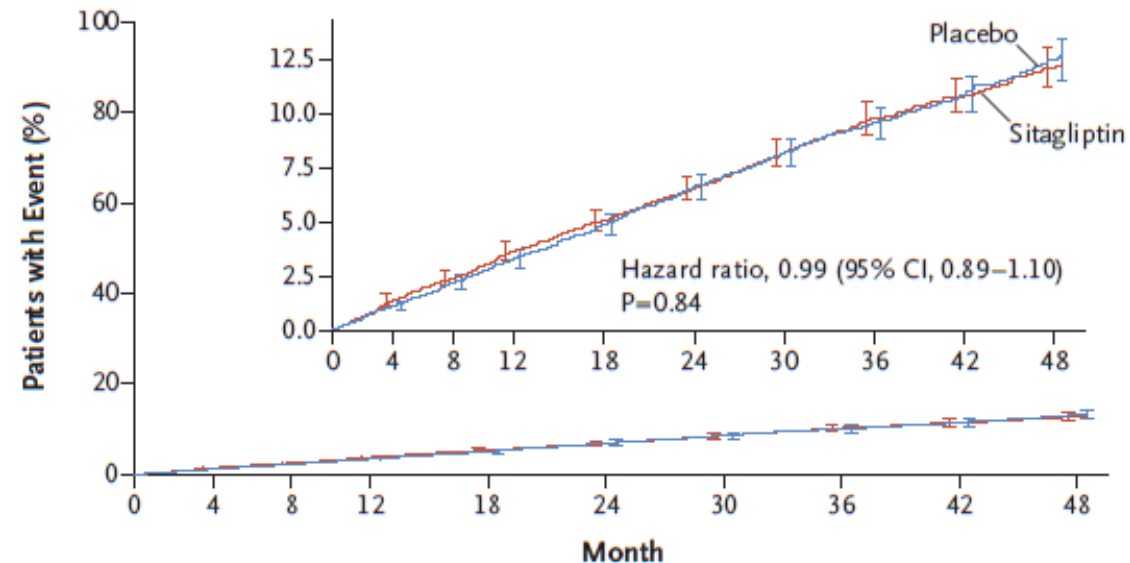
A Primary Cardiovascular Outcome



No. at Risk

Sitagliptin	7332	7131	6937	6777	6579	6386	4525	3346	2058	1248
Placebo	7339	7146	6902	6751	6512	6292	4411	3272	2034	1234

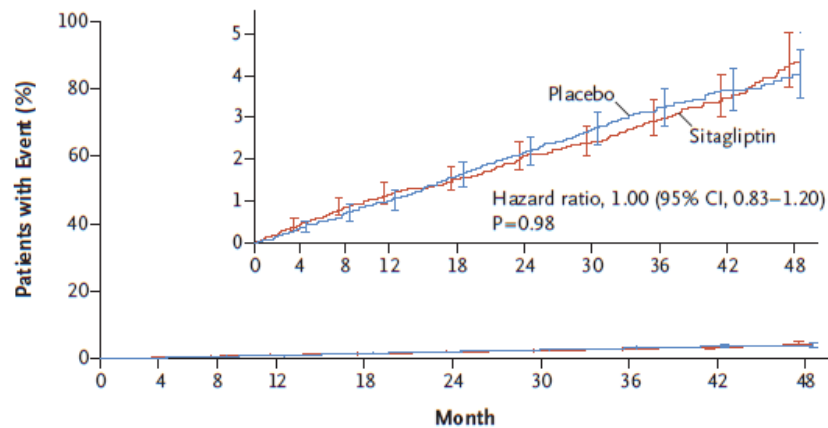
B Secondary Cardiovascular Outcome



No. at Risk

Sitagliptin	7332	7145	6969	6817	6638	6457	4584	3396	2097	1270
Placebo	7339	7161	6939	6796	6573	6359	4472	3332	2070	1260

C Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

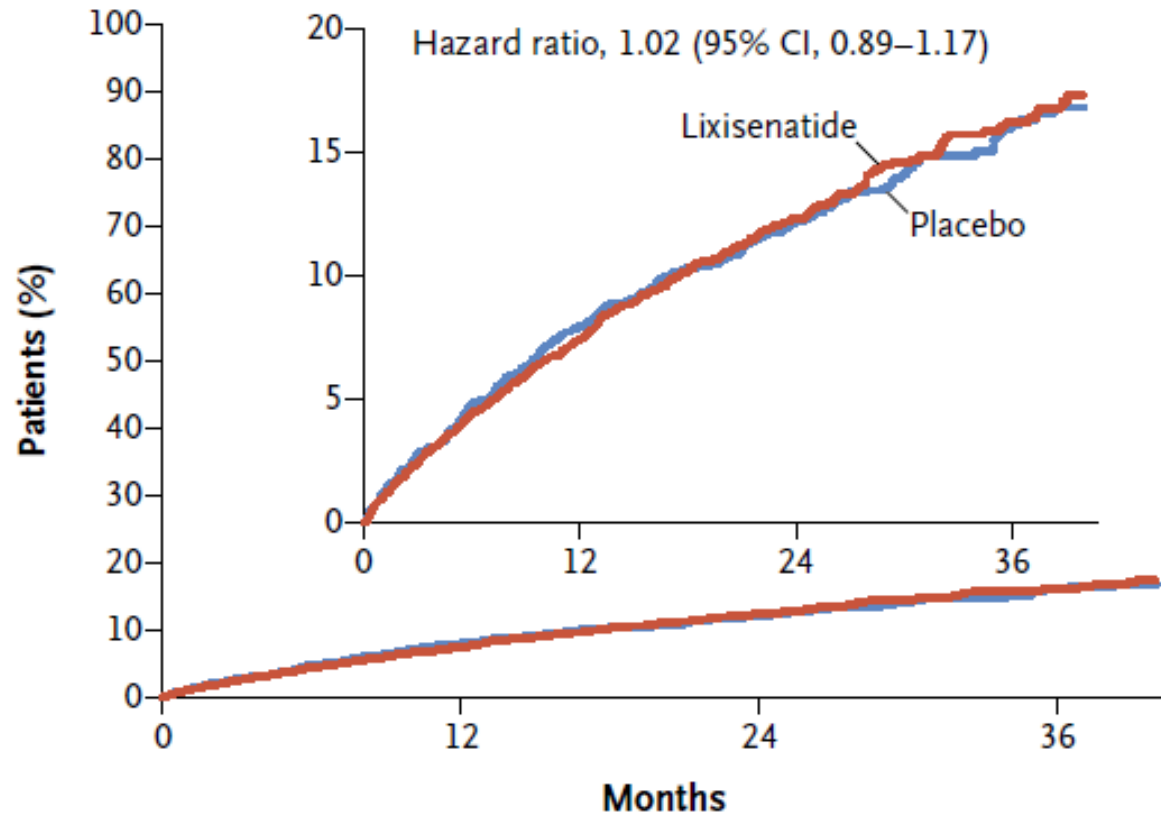
Sitagliptin	7332	7189	7036	6917	6780	6619	4728	3515	2175	1324
Placebo	7339	7204	7025	6903	6712	6549	4599	3443	2131	1315



ELIXA



- 6076 pacientes DM2, infarto de miocardio o angina inestable en los 180 días previos
- Randomización lixisenatide vs placebo.
- Seguimiento 2,1 años
- Objetivo primario: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o ictus.
- Objetivos secundarios. Compuesto de los objetivos primarios, ingreso por insuficiencia cardiaca o revascularización cardiaca.



No. at Risk

Placebo	3034	2759	1566	476
Lixisenatide	3034	2785	1558	484

End Point	Placebo (N=3034)		Lixisenalide (N=3034)		Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	No. of Events/ 100 Patient-Yr	Patients with Event	No. of Events/ 100 Patient-Yr		
Primary end point: death from cardiovascular causes, nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or unstable angina — no. (%)	399 (13.2)	6.3	406 (13.4)	6.4	1.02 (0.89–1.17)	0.81
Components of primary end point — no./total no. (%)						
Death from cardiovascular causes	93/399 (23.3)	—	88/406 (21.7)	—	—	—
Nonfatal myocardial infarction	247/399 (61.9)	—	255/406 (62.8)	—	—	—
Nonfatal stroke	49/399 (12.3)	—	54/406 (13.3)	—	—	—
Unstable angina	10/399 (2.5)	—	9/406 (2.2)	—	—	—
Patients with each primary end-point event — no. (%)*						
Death from cardiovascular causes	158 (5.2)	2.4	156 (5.1)	2.3	0.98 (0.78–1.22)	0.85
Myocardial infarction	261 (8.6)	4.1	270 (8.9)	4.2	1.03 (0.87–1.22)	0.71
Stroke	60 (2.0)	0.9	67 (2.2)	1.0	1.12 (0.79–1.58)	0.54
Unstable angina	10 (0.3)	0.1	11 (0.4)	0.2	1.11 (0.47–2.62)	0.81
Secondary end points — no. (%)						
Primary end-point event or hospitalization for heart failure	469 (15.5)	7.6	456 (15.0)	7.3	0.97 (0.85–1.10)	0.63
Primary end-point event, hospitalization for heart failure, or revascularization	659 (21.7)	11.2	661 (21.8)	11.1	1.00 (0.90–1.11)	0.96
Additional end points — no. (%)						
Hospitalization for heart failure	127 (4.2)	1.9	122 (4.0)	1.8	0.96 (0.75–1.23)	0.75
Death from any cause	223 (7.4)	3.3	211 (7.0)	3.1	0.94 (0.78–1.13)	0.50

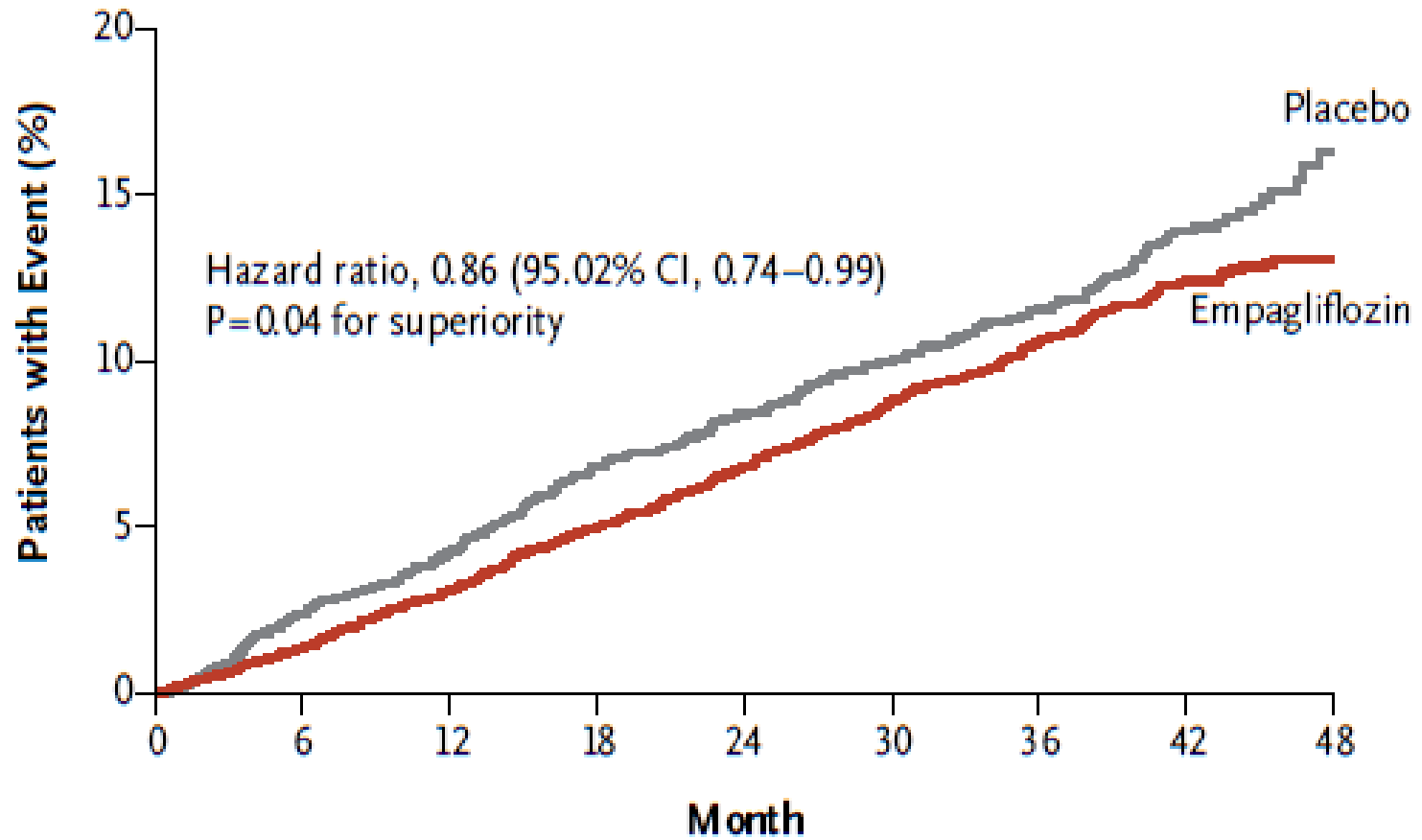


EMPA-REG OUTCOME



- 7000 pacientes DM2, enfermedad cardiovascular previa.
- Randomización empagliflozina vs placebo.
- Seguimiento 3,1 años.
- Objetivo primario: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus.
- Objetivo secundario: compuesto de los objetivos primarios y angina estable.

Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

SALUD · Datos de un ensayo clínico

Un nuevo fármaco para la diabetes reduce un 38% el riesgo de muerte por problemas cardiovasculares





AHEAD OF PRINT

NÚMERO ACTUAL

ARCHIVO

SUPLEMENTOS

COMITÉS



[← Artículo anterior](#) | Vol 69. Núm 11. Noviembre 2016 | [Artículo siguiente →](#)

Rev Esp Cardiol. 2016;69:1005-7 - Vol. 69 Núm.11 DOI: 10.1016/j.recesp.2016.07.030

Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La revolución ya ha empezado

Rafael Simó ^a , Cristina Hernández ^a

^a Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

[Acceso para socios](#)

Usuario

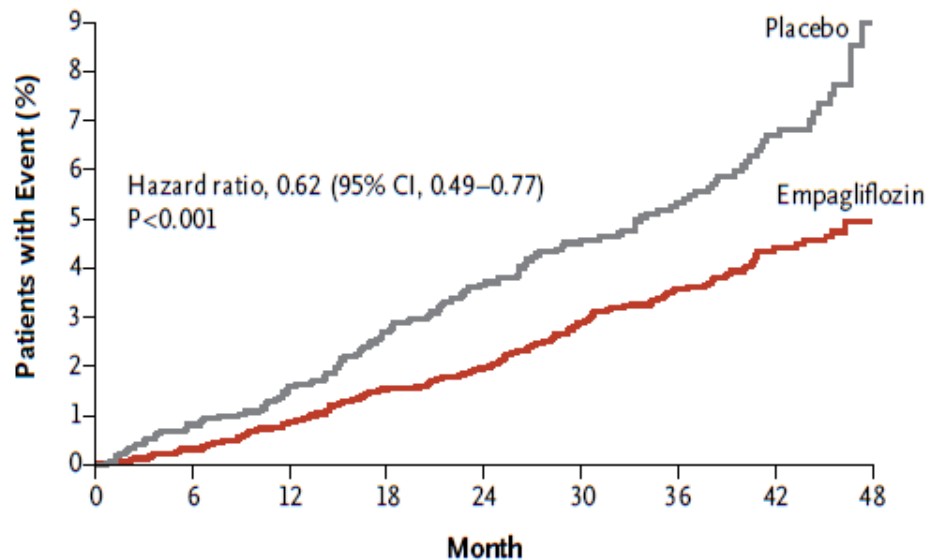
Clave

Enviar

- Socios SEC: Use datos de acceso a SEC.

[Olvidé la contraseña](#)

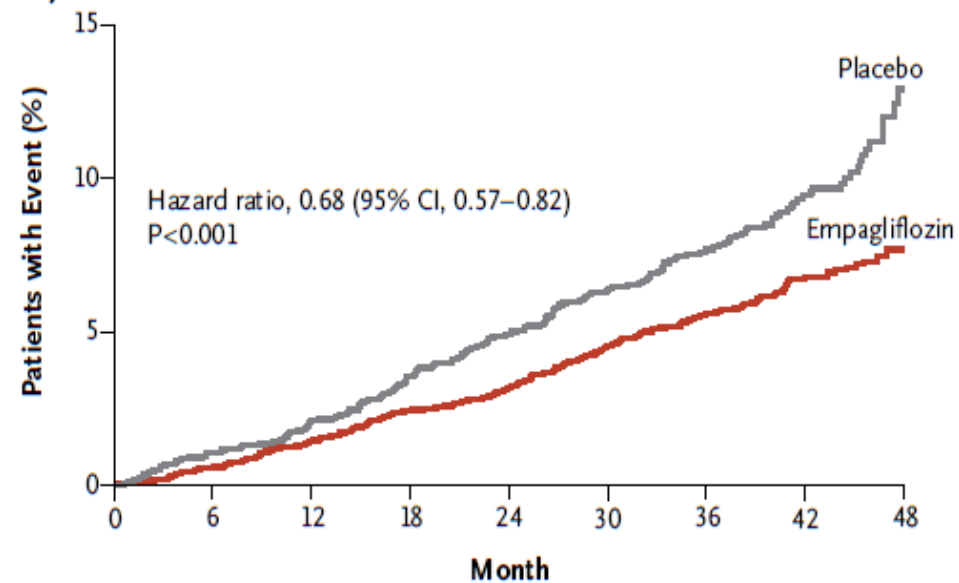
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

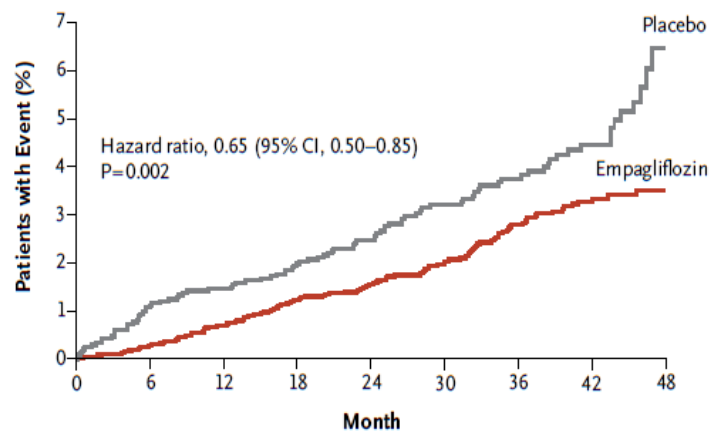
Death from Any Cause



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



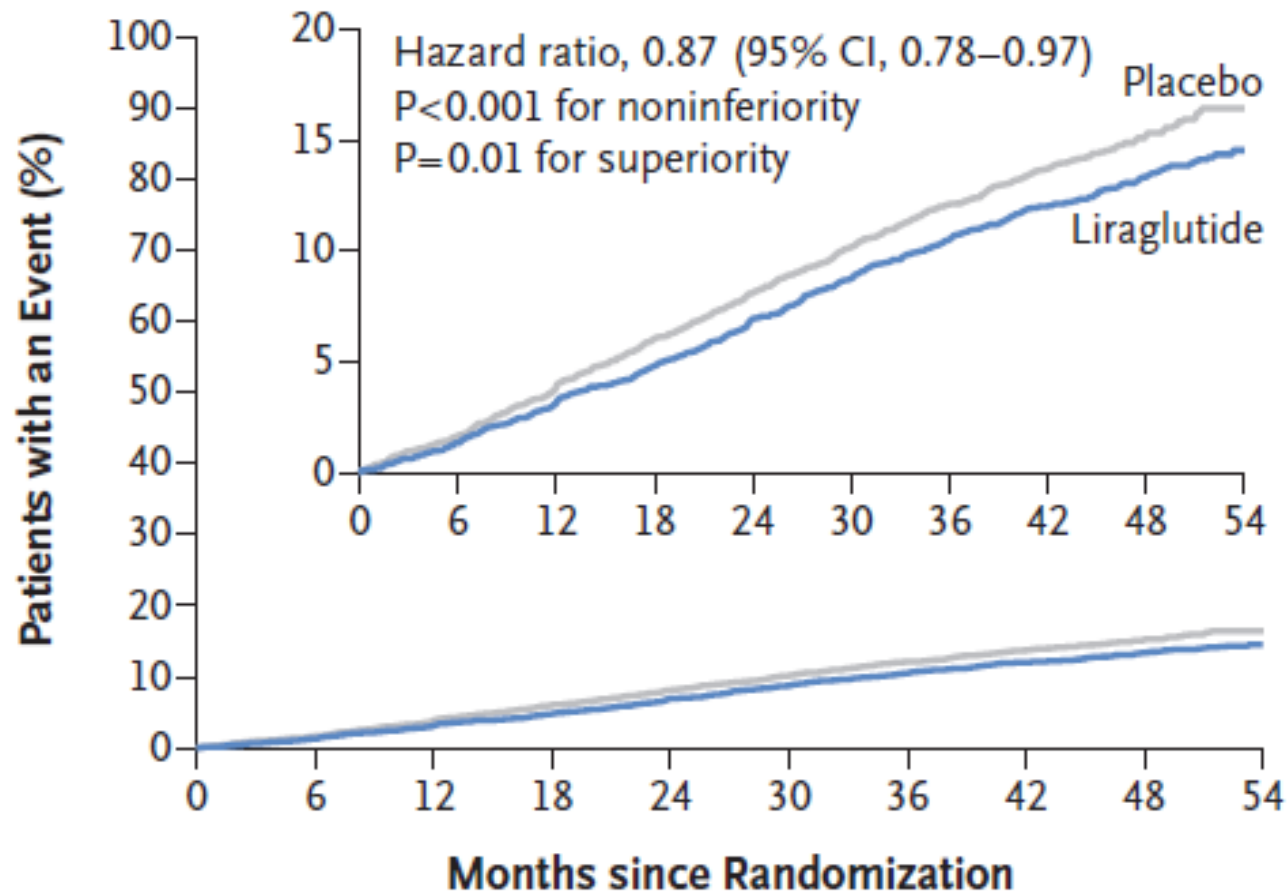
No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168



- 9340 pacientes DM2, con enfermedad cardiovascular previa/cerebrovascular/enfem arterial periférica/renal o insuficiencia cardiaca mayor de 50 años o factores de riesgo cardiovascular mayor 60 años.
- Randomización liraglutide vs placebo
- Seguimiento 3,8 años.
- Objetivo primario: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus.
- Objetivos secundarios: objetivos primarios ampliados (revascularización, angina inestable o revascularización u hospitalización por insuficiencia cardiaca), muerte por cualquier causa, eventos microvasculares (renal y oftalmológicos), neoplasias o pancreatitis.

A Primary Outcome



No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

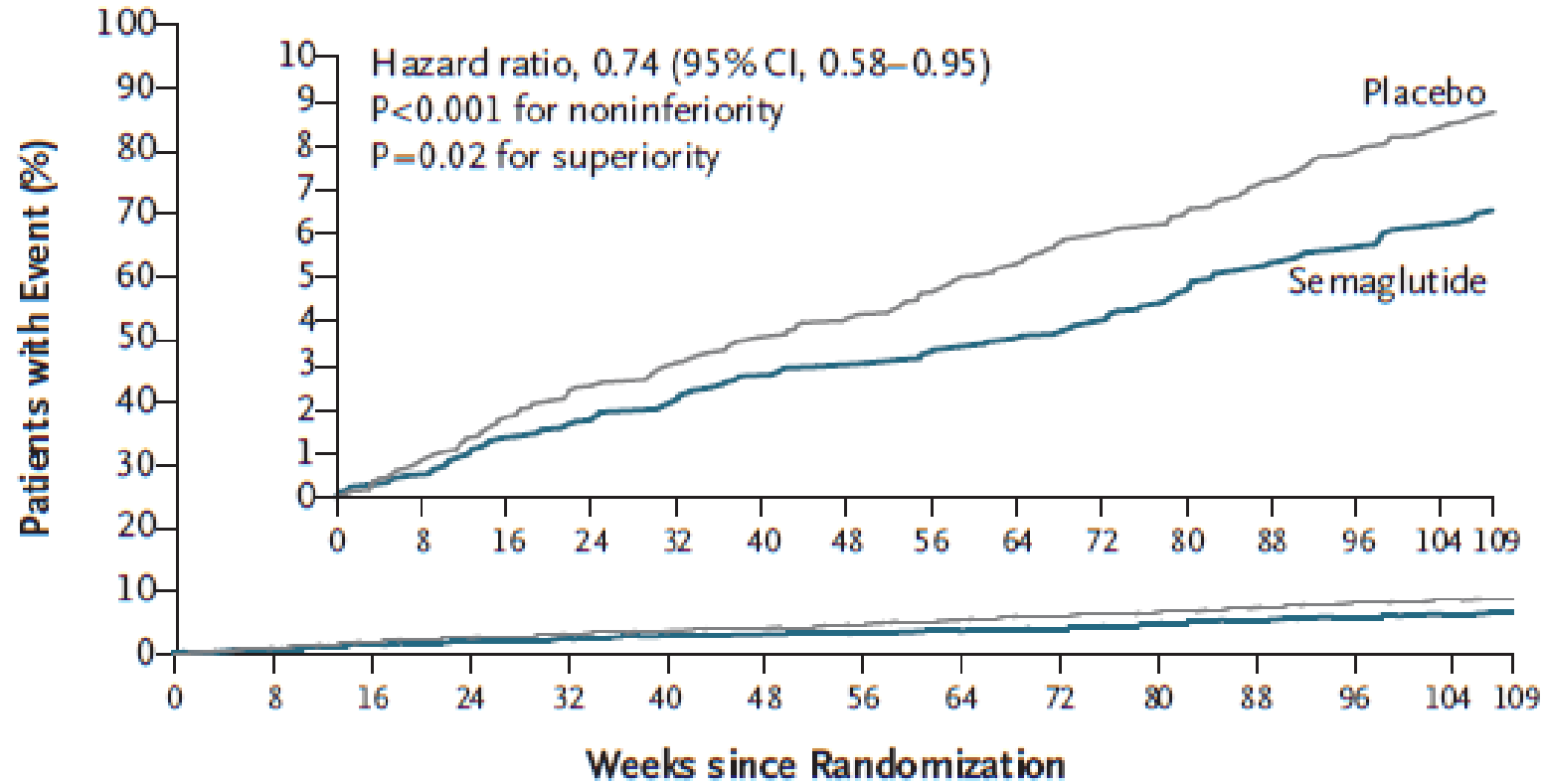
Análisis subgrupos: En pacientes con enfermedad CV establecida.

SUSTAIN-6



- 3299 pacientes DM2, enfermedad CV previa o factores de riesgo CV mayor de 60 años.
- Randomización semaglutide vs placebo.
- Seguimiento 1,99 años.
- Objetivo primario: muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio.
- Objetivo secundario: objetivos primarios ampliados (revascularización, angina inestable o revascularización u hospitalización por insuficiencia cardiaca), muerte por cualquier causa, eventos microvasculares (renal y oftalmológicos).

A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

A expensas de la incidencia de ictus no fatal.

Estudios en curso



- EXSCEL (14000). Exenatide semanal. 2010-2018
- CAROLINA (n: 6000). Linagliptina. 2010-2018. Prevención 1º y 2º
- REWIND (n: 9622). Dulaglutide 2011-2016. Prevención 1º y 2º
- ITCA650 (n:4000). Exenatide in DUROS. 2013-2018
- DECLARE-TIMI (n: 17276) Dapagliflocina. 2013-2019. Prevención 1º
- CARMELINA (n: 8000) Linagliptina. 2013-2018. Prevención 1º
- DEVOTE (n: 7637) Insulina Degludec. 2013-2016. Prevención 1º y 2º
- MK-3102 (n: 4202) MK-3102, 2012-2020
- ERTUGLIFLOZINA (n: 3900) ertugliflocina 2013-2020
- TOSCA-IT (n: 3371) Pioglitazona, 2008-2018
- CANVAS (n: 4418) Canagliflocina, 2009-2017. Prevención 1º y 2º

HIPOGLUCEMIAS

- La tasa de hipoglucemias severas fue similar entre los grupos de tratamiento y placebo.
- Las hipoglucemias aparecían generalmente cuando el fármaco o placebo estaba acompañado a insulina o sulfonilureas.
- En LEADER hubo una reducción de hipoglucemias en el brazo de tratamiento en comparación al de placebo (RR: 0,69; CI 0,51-0,93; p 0,02)



PANCREATITIS AGUDA

- Incrementos de pancreatitis aguda vs grupo placebo en saxagliptina (SAVOR-TIMI), sitagliptina (TECOS),alogliptina (EXAMINE) o lixisenatida (ELIXA).
- Reducción de pancreatitis aguda en el grupo de tratamiento vs grupo control en LEADER (liraglutide) y SUSTAIN-6 (semaglutide).
- No significativo





EFECTOS RENALES

- En general, no hubo diferencias entre grupo tratamiento y placebo en cuanto a la función renal.
- Un análisis posterior de EMPA-REG OUTCOME demostró una menor progresión del daño renal (empagliflocina HR 0,61; CI 95% 0,53-0,7; $p < 0,001$).
- Subanálisis de efectos microvasculares en LEADER demostró menor incidencia de complicaciones microvasculares en el grupo de liraglutide, principalmente por menor eventos de nefropatía (HR 0,78; 95% CI 0,67-0,92; $p 0,003$)
- En el estudio SUSTAIN-6 también hubo menor riesgo de progresión renal que en grupo placebo (3,8 vs 6,1% respectivamente; HR 0,64; CI95% 0,46-0,88; $p 0,005$). Por el contrario, hubo mayor progresión de la retinopatía diabética.



Discusión

- Los estudios realizados de riesgo cardiovascular han demostrado no aumento del riesgo cardiovascular en pacientes DM 2 de alto riesgo (saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y lixisenatide).
- Incluso en algunos de estos estudios realizados con inhibidores de SGLT-2 y análogos GLP-1 han demostrado disminución del riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo.
- Las diferencias en las características basales de los pacientes y el diseño dificultan la comparación de los resultados.
- Los pacientes incluidos en estos estudios son de alto riesgo cardiovascular, no podemos extrapolar los resultados a la población general.
- La patología cardiovascular, difiere a veces en su etiología (origen trombótico, arritmias, ictus hemorrágicos...)

- Estos estudios podrían introducir nuevas estrategias para la clínica práctica diaria.
- Considerando que la metformina es la primera línea del tratamiento de la diabetes y las sulfonilureas e insulina son también muy frecuentes en la diabetes, debería considerarse la realización de estudios de riesgo CV en estos fármacos.
- Plantearse estudios de fármacos frente a fármaco.
- Ausencia de complicaciones microvasculares en los objetivos primarios de los estudios conocidos (NCT02380521, CARMELINA, CANVAS-R)

