

## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Prevención de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología



B. Fuentes<sup>a,\*</sup>, S. Amaro<sup>b,\*\*</sup>, M. Alonso de Leciñana<sup>a</sup>, J.F. Arenillas<sup>c</sup>, O. Ayo-Martín<sup>d</sup>, M. Castellanos<sup>e</sup>, M. Freijo<sup>f</sup>, A. García-Pastor<sup>g</sup>, M. Gomis<sup>h</sup>, M. Gómez Choco<sup>i</sup>, E. López-Cancio<sup>j</sup>, P. Martínez Sánchez<sup>k</sup>, A. Morales<sup>l</sup>, E.J. Palacio-Portilla<sup>m</sup>, M. Rodríguez-Yáñez<sup>n</sup>, J. Roquer<sup>o</sup>, T. Segura<sup>d</sup>, J. Serena<sup>p</sup>, J. Vivancos-Mora<sup>q</sup> y Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Área de Neurociencias. Instituto de Investigación IdiPAZ, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínic i Universitari; Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica A Coruña, A Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

<sup>g</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España

<sup>i</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Sant Joan Despi Moisés Broggi, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>k</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España

<sup>l</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB), El Palmar, Murcia, España

<sup>m</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander, España

<sup>n</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>o</sup> Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>p</sup> Servicio de Neurología, Biomedical Research Institute of Girona, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España

<sup>q</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 17 de febrero de 2020; aceptado el 15 de abril de 2020

Accesible en línea el 24 de septiembre de 2020

\*,\*\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [blanca.fuentes@salud.madrid.org](mailto:blanca.fuentes@salud.madrid.org) (B. Fuentes), [samaro@ictusclinic.com](mailto:samaro@ictusclinic.com) (S. Amaro).

<sup>1</sup> Autores que comparten la posición de primer firmante.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.030>

0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## PALABRAS CLAVE

Ictus;  
Prevención;  
Diabetes tipo 2;  
Prediabetes;  
Resistencia a la insulina

### Resumen:

**Objetivo:** Actualizar las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para la prevención del ictus en pacientes con DM-2 o prediabetes, analizando las evidencias disponibles sobre el efecto del control metabólico y el posible beneficio de los antidiabéticos con beneficio vascular añadidos al tratamiento antidiabético estándar en la prevención de ictus.

**Desarrollo:** Se han elaborado preguntas tipo PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) para identificar cuestiones prácticas para el manejo de pacientes con ictus y poder realizar recomendaciones específicas en cada una de ellas. Posteriormente se han realizado revisiones sistemáticas en Pubmed y se han seleccionado los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado ictus como variable independiente (principal o secundaria). Finalmente se ha elaborado metaanálisis para cada una de las preguntas PICO y se han redactado unas recomendaciones en respuesta a cada una de ellas.

**Conclusiones:** Aunque no hay evidencia de que un mejor control metabólico reduzca el riesgo de ictus, algunas familias de antidiabéticos con beneficio vascular han mostrado reducción en el riesgo de ictus cuando se añaden al tratamiento convencional, tanto en el ámbito de prevención primaria en pacientes con DM-2 de alto riesgo vascular o con enfermedad vascular aterosclerosa establecida (agonistas GLP-1) como en prevención secundaria de ictus en pacientes con DM-2 y prediabetes (pioglitazona).

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Stroke;  
Prevention;  
Type 2 diabetes;  
Prediabetes;  
Insulin resistance

## Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology

### Abstract

**Objective:** To update the Spanish Society of Neurology's guidelines for stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes, analysing the available evidence on the effect of metabolic control and the potential benefit of antidiabetic drugs with known vascular benefits in addition to conventional antidiabetic treatments in stroke prevention.

**Development:** PICO-type questions (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) were developed to identify practical issues in the management of stroke patients and to establish specific recommendations for each of them. Subsequently, we conducted systematic reviews of the PubMed database and selected those randomised clinical trials evaluating stroke as an independent variable (primary or secondary). Finally, for each of the PICO questions we developed a meta-analysis to support the final recommendations.

**Conclusions:** While there is no evidence that metabolic control reduces the risk of stroke, some families of antidiabetic drugs with vascular benefits have been shown to reduce these effects when added to conventional treatments, both in the field of primary prevention in patients presenting type 2 diabetes and high vascular risk or established atherosclerosis (GLP-1 agonists) and in secondary stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes (pioglitazone).

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y la prediabetes se asocian a un aumento del riesgo vascular en paralelo con el grado de hiperglucemia y de la ausencia de un buen control metabólico<sup>1-6</sup>. Alrededor del 60-70% de las personas que padecen un ictus presentan como antecedente historia de DM-2 o prediabetes<sup>7,8</sup>, que a su vez se asocian a un riesgo mayor de recurrencia isquémica<sup>9-12</sup>. En pacientes con

DM-2, las estrategias de prevención de eventos vasculares incluyen modificaciones en el estilo de vida (nutrición y actividad física adecuada y la abstención del hábito tabáquico), el tratamiento de los factores de riesgo vascular asociados (especialmente de la dislipidemia y la hipertensión arterial) y el uso de fármacos antiagregantes<sup>13,14</sup>.

En las últimas décadas se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos que han llegado a la conclusión de que un control glucémico intensivo (definido como una diana de

HbA1c < 6-6,5% en contraposición a una diana de HbA1c < 7-8%) se asocia a una reducción del riesgo de aparición o progresión de daño microvascular y a una reducción discreta del riesgo de eventos coronarios no fatales, especialmente de infarto de miocardio (IM), a pesar de no reducir el riesgo de muerte o de ictus, y a expensas de un mayor riesgo de hipoglucemia sintomática<sup>14–18</sup>. Estas observaciones han marcado las recomendaciones de las sociedades científicas de diabetes en relación con la intensidad del control glucémico, y para la mayoría de los pacientes con DM-2 se establece que mantener una HbA1c < 7% es una diana razonable con el objetivo de reducir el riesgo de eventos microvasculares<sup>14,19</sup>.

Por otra parte, desde que la *Food and Drug Administration* (FDA) estableciese el requerimiento de evaluar la seguridad vascular de los antidiabéticos, se ha producido un importante avance en el conocimiento de los beneficios vasculares de algunos de ellos, como los inhibidores selectivos del cotransportador tipo 2 de sodio-glucosa 2 (SGLT2, del inglés *sodium-glucose linked transporter 2*) o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, del inglés *glucagon-like peptide-1*), que han mostrado reducción del riesgo de la variable combinada muerte vascular, IM o ictus en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica establecida o alto riesgo vascular<sup>20</sup>. Estas evidencias han llevado a la *American Diabetes Association* (ADA) a establecer la recomendación de añadir un agonista del receptor GLP-1 o de un inhibidor selectivo SGLT2 al tratamiento de primera línea (metformina) en pacientes con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular<sup>14</sup>. La Sociedad Española de Diabetes incluye, además, entre los fármacos a considerar de segunda línea las tiazolidinedionas<sup>19</sup>, ya que una de ellas, en concreto pioglitazona, también ha mostrado beneficio vascular global.

Ante estos avances, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología ha estimado oportuno actualizar las guías de tratamiento y prevención del ictus<sup>21</sup> dedicando un capítulo específico a la prevención de ictus en pacientes con DM-2 o prediabetes. En la primera parte nos centraremos en el efecto del control metabólico (basado en la reducción de los valores de HbA1c) y en la segunda se analizará el posible beneficio de pioglitazona, inhibidores selectivos SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1 añadidos al tratamiento antidiabético estándar en pacientes con ictus y DM-2 o prediabetes. No se considerarán aquí otras familias de antidiabéticos que no han mostrado beneficio vascular global ni reducción de ictus en los ensayos clínicos realizados hasta el momento, como es el caso de los inhibidores de la dipeptil-peptidasa 4 (DDP-4)<sup>20</sup>.

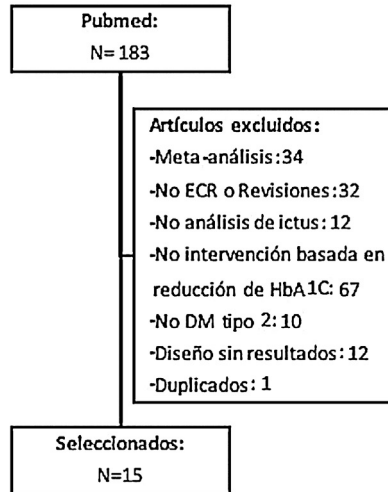
## Métodos

En primer lugar, se han elaborado preguntas tipo PICO (del inglés *Patient, Intervention, Comparison, Outcomes*) con el objetivo de identificar cuestiones prácticas para el manejo de pacientes con ictus y poder realizar recomendaciones específicas en cada una de ellas. Para evaluar el efecto de la intensidad del control glucémico en el riesgo de ictus

se han realizado (entre el 18 de agosto y el 1 de octubre de 2019) revisiones sistemáticas en Pubmed utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: (((intensive blood glucose control) OR glyated hemoglobin) AND randomized trial) AND stroke AND diabetes; (((Tiazolidinediones) OR glitazones) OR pioglitazone) AND trial) AND stroke AND diabetes; ((((((SglT2 Inhibitor) OR Empagliflozin) OR Canagliflozin) OR Dapagliflozin) AND Diabetes) AND Trial) AND Stroke) AND Diabetes; (((((((GLP-1 Agonist) OR dulaglutide) OR albiglutide) OR semaglutide) OR liraglutide) OR exenatide) OR lixisenatide) AND trial) AND stroke AND diabetes; (((Prediabetes) OR Insulin Resistance) AND Antidiabetic Drug) AND Stroke) AND Trial.

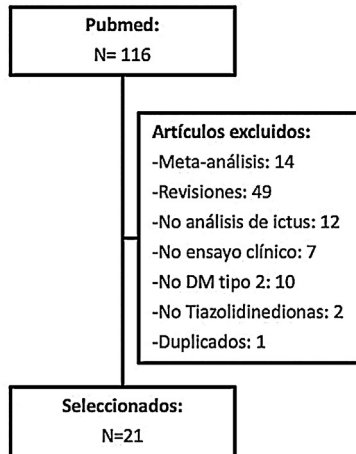
Posteriormente se han revisado los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados, seleccionando los que cumplían los siguientes criterios: ensayo clínico aleatorizado, evaluación de ictus como variable independiente (principal o secundaria). Se han excluido los metaanálisis, revisiones no sistemáticas, ensayos realizados en poblaciones diferentes a DM-2 o prediabetes y los ensayos clínicos que no incluían ictus como variable de resultados. En las figuras 1A y B se detalla el proceso de selección de los artículos incluidos en los posteriores metaanálisis, para los que hemos utilizado el programa Review Manager 5 software (Version 5.3.5; Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Preferentemente, los datos que se han introducido en los metaanálisis son los aportados en la publicación principal de los ensayos clínicos, y en algunos casos se ha consultado el material suplementario de dicha publicación principal o publicaciones secundarias. Finalmente, basándonos en los resultados de los metaanálisis, se han redactado unas recomendaciones en respuesta a cada una de las preguntas realizadas, considerando los siguientes grados de recomendación: clase I-fuerte recomendación (beneficio muy superior al riesgo); clase IIa-recomendación moderada (beneficio superior al riesgo); clase IIb-recomendación débil; y clase III-no beneficio cuando el beneficio es equivalente al riesgo<sup>22</sup>. Para el análisis del perfil de seguridad se han revisado los principales efectos adversos graves de los ensayos clínicos de cada familia de antidiabéticos, y en el caso de que los datos no se pudieran extraer directamente de la publicación original del ensayo clínico o de su material suplementario, se han utilizado datos a partir de metaanálisis publicados. Los niveles de evidencia se han clasificado como nivel de evidencia A (evidencia de alta calidad procedente de más de un ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis de alta calidad, o uno o más ensayos clínicos aleatorizados corroborados por estudios de registro de alta calidad); nivel de evidencia B (evidencia de calidad moderada procedente de uno o más ensayos clínicos aleatorizados, o de uno o más estudios no aleatorizados, observacionales o registros de alta calidad, metaanálisis de ensayos clínicos de moderada calidad, o metaanálisis de estudios no aleatorizados); nivel de evidencia C (datos limitados cuando los datos proceden de estudios observacionales o registros con limitaciones metodológicas en su diseño o ejecución)<sup>22</sup>. Hemos añadido además comentarios adicionales para poner en contexto las recomendaciones. En las tablas 1 y 2 se detallan las características principales de los ensayos clínicos seleccionados.

**(A) control glucémico intensivo**

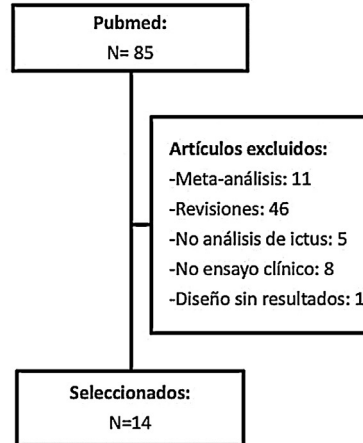


**(B) antidiabéticos**

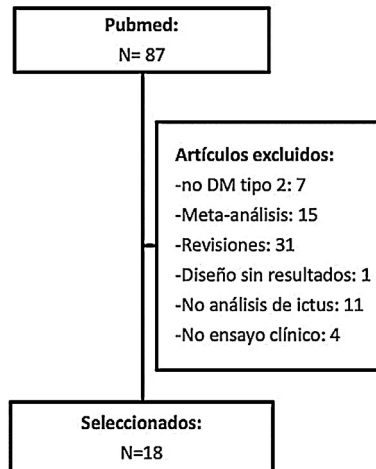
**A) Tiazolidinedionas**



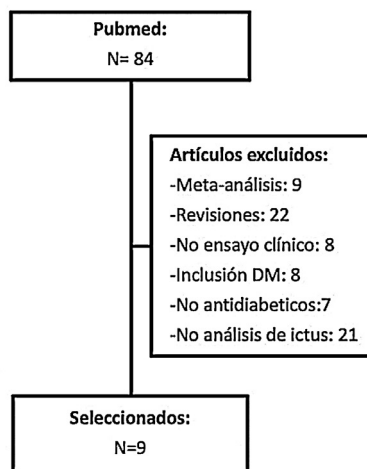
**B) Inhibidores SGLT2**



**C) Agonistas GLP-1**



**D) Prediabetes**



**Figura 1** Proceso de selección de artículos para la revisión sistemática y metaanálisis en prevención de ictus en pacientes con DM-2 o prediabetes.

**Tabla 1** Características principales de los ensayos clínicos analizados en la evaluación de la intensidad del control glucémico (basado en diana de HbA1c)

Ensayo clínico (acrónimo)	N	Diseño	Grupos de comparación	Criterios de inclusión	Edad (media, años)	Sexo (mujeres)	HbA1c	Variable primaria de eficacia	Seguimiento (mediana, años)
ACCORD	10.251	ECR	Intensivo (HbA1c < 6%) versus estándar (HbA1c 7,0-7,9%)	DM-2, HbA1C $\geq$ 7,5%, 40-79 años	62	38%	8,1%	IM no fatal, ictus no fatal, muerte vascular	3,5
ADVANCE	11.140	ECR	Intensivo (HbA1c $\leq$ 6,5%) versus estándar	DM-2 (inicio $\geq$ 30 años), > 55 años, enfermedad micro/macrovascular o $\geq$ 1 FRV	66	42%	7,5%	Muerte vascular, IM no fatal, ictus no fatal, aparición o empeoramiento de nefropatía o retinopatía	5
VATD	1.791	ECR	Intensivo (reducción 1,5% HbA1c) versus estándar	DM-2 mal controlada	60	29%	9,4%	IM, ictus, muerte vascular, ICC, cirugía de revascularización, vasculopatía periférica, enfermedad coronaria no revascularizable, amputación por gangrena isquémica	5,6

**Tabla 2** Características principales de los ensayos clínicos analizados en la evaluación de fármacos antidiabéticos

Nombre del ensayo clínico y año de publicación	N	Perfil de pacientes	ECV aterosclerótica o ictus previo N (%)	Fármaco en estudio	Seguimiento
<i>Tiazolidinedionas (glitazonas)</i>					
PROACTIVE, 2005	5.238	DM-2 y enfermedad vascular	984 (18,7%)	Pioglitazona oral diaria	2,8 años <sup>a</sup>
TIDE, 2012	1.332	DM-2 y factores de riesgo vascular	49 (3,6%)	Pioglitazona oral diaria (N = 392)	0,4 años
				Rosiglitazona oral diaria (N = 399) <sup>b</sup>	
PROFIT-J, 2014	522	DM-2 y alto riesgo vascular	No especifica	Pioglitazona oral diaria	1,8 años
J-SPIRIT	120	Ictus isquémico o AIT y prediabetes	100%	Pioglitazona oral diaria	2,8 años
IRIS, 2016	3.876	Ictus isquémico o AIT reciente y resistencia a la insulina	100%	Pioglitazona oral diaria	4,8 años
TOSCA.IT, 2017	3.028	DM-2 con mal control en tratamiento con metformina	41 (1%)	Pioglitazona oral diaria	4,7 años
PPAR Study, 2018	630	DM-2 leve (HbA1c < 6,5%) e historia de infarto de miocardio	28 (4,4%)	Pioglitazona oral diaria	2 años
<i>Inhibidores SGLT2</i>					
EMPA-REG	7.020	DM-2 y alto riesgo vascular	1.637 (23,3%)	Empagliflozina oral diaria	3,1 años
OUTCOME, 2015					
CANVAS PROGRAM, 2017	10.142	DM-2 y alto riesgo vascular	1.958 (19,3%)	Canagliflozina oral diaria	3,4 años
DECLARE-TIMI 58, 2019	17.160	DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular	1.301 (7,5%)	Dapagliflozina oral diaria	4,2 años
CREDENCE, 2019	4.401	DM-2 con nefropatía crónica albuminúrica y en tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina	700 (15,9%)	Canagliflozina oral diaria	2,62 años
<i>Agonistas GLP-1</i>					
ELIXA, 2015	6.068	DM-2 y cardiopatía isquémica reciente	331 (5,4%)	Lixisenatida s.c. diaria	2 años
SUSTAIN-6, 2016	3.297	DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular	491 (14,8)	Semaglutida s.c. semanal	2,1 años
LEADER, 2016	9.340	DM-2 y alto riesgo vascular	1.507 (16,1%)	Liraglutida s.c. diaria	3,8 años
EXSCCEL, 2017	14.752	DM-2 con o sin enfermedad vascular establecida	2.509 (17%)	Exenatida s.c. semanal	3,2 años
HARMONY, 2018	9.462	DM-2 y enfermedad vascular establecida	1.681 (17,7%)	Albiglutida s.c. semanal	1,5 años
REWIND	9.901	DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular	687 (6,9%)	Dulaglutida s.c. semanal	5,4 años
PIONEER 6, 2019	3.183	DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular	505 (15,9%)	Semaglutida oral diaria	1,3 años

<sup>a</sup> Se han publicado análisis post-hoc de seguimiento a 6 y 10 años.<sup>b</sup> Para el metaanálisis se excluyen los pacientes en el brazo de rosiglitazona.

## Resultados

### PICO 1: En pacientes con DM-2, ¿el buen control metabólico (HbA1c < 7%) en comparación con el mal control metabólico (HbA1c > 7%) reduce el riesgo de ictus isquémico?

Se han identificado 3 ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del control metabólico intensivo respecto al tratamiento estándar en el riesgo de eventos vasculares. Tanto la diana del tratamiento intensivo (reducción de la HbA1c por debajo de un umbral absoluto o relativo) como las estrategias farmacológicas y no farmacológicas utilizadas en cada uno de estos ensayos fueron variables.

En el estudio ACCORD<sup>23–28</sup> el tratamiento intensivo (diana de HbA1c < 6%) se asoció a una mayor mortalidad en comparación con el tratamiento no intensivo, observación que motivó la suspensión del estudio tras 3,5 años de seguimiento. En el grupo de tratamiento intensivo, 67 de 5.128 (1,3%) pacientes presentaron un ictus no fatal durante el seguimiento en comparación con 61 de 5.123 (1,2%) en el grupo de tratamiento no intensivo, y la incidencia de ictus fatal fue idéntica entre ambos grupos (0,2%) (fig. 2). En este ensayo la variable de eficacia primaria fue definida como la aparición de IM no fatal, ictus no fatal y/o muerte de causa vascular y no se observaron diferencias (HR 0,90; IC 95%: 0,78-1,04; p = 0,16). Tanto la mortalidad como la incidencia de hipoglucemia sintomática fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo.

En el estudio ADVANCE<sup>17,29–31</sup> un total de 214 de 5.571 (3,8%) pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento intensivo (diana de HbA1c < 6,5%) presentaron un ictus no fatal durante el seguimiento (5 años de mediana), en comparación con 209 de 5.569 (3,8%) de los pacientes del grupo de tratamiento no intensivo (fig. 2). En este ensayo la variable de eficacia primaria fue definida como muerte de causa vascular, IM no fatal, ictus no fatal y/o la aparición o empeoramiento de complicaciones microvasculares tales como nefropatía o retinopatía. El tratamiento intensivo fue capaz de reducir la incidencia de la combinación de enfermedad macrovascular y microvascular (HR 0,90; IC 95%: 0,82-0,98; p = 0,01) así como de enfermedad microvascular aislada (HR 0,86; IC 95%: 0,77-0,97; p = 0,01), especialmente por su efecto protector del daño renal (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,93; p = 0,006). Sin embargo, no se observaron diferencias con relación a la incidencia de enfermedad macrovascular aislada o de muerte. La incidencia de hipoglucemia grave fue más frecuente en el grupo de tratamiento intensivo.

En el estudio VATD tampoco se observaron diferencias en la incidencia de ictus en el grupo de tratamiento intensivo (cuya diana fue obtener una reducción del valor absoluto de la HbA1c del 1,5%) en comparación con el grupo de tratamiento no intensivo<sup>18,32–34</sup>. La variable de eficacia primaria fue definida como la incidencia de IM, ictus, muerte de causa vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de revascularización, vasculopatía periférica, enfermedad coronaria no revascularizable y/o amputación por gangrena isquémica, sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos (HR 0,88; IC 95%: 0,74-1,05; p = 0,14). Tampoco se observaron diferencias significativas en mortalidad o en la

incidencia de enfermedad microvascular excepto en la progresión de la microalbuminuria, que fue menor en el grupo de tratamiento intensivo.

#### Recomendación

En pacientes con DM-2 no se recomienda el control intensivo de glucemia para reducir el riesgo de ictus. Recomendación clase III, nivel de evidencia B.

#### Comentario adicional

Un análisis abierto a 10 años de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio UKPDS que fueron inicialmente aleatorizados a recibir tratamiento intensivo (diana de glucemia en ayunas < 6 mmol/L-108 mg/dL) en comparación con tratamiento no intensivo tampoco fue capaz de identificar diferencias en el riesgo de ictus entre los dos grupos (6,3 vs. 6,9 por 1.000 pacientes-año; riesgo relativo [RR] 0,91; IC 95%: 0,73-1,13; p = 0,39)<sup>35,36</sup>. Tampoco se observaron diferencias significativas en el riesgo de ictus en los pacientes aleatorizados al grupo intensivo tratados con metformina (6,0 vs. 6,8 por 1.000 pacientes-año; RR 0,80; IC 95%: 0,50-1,27; p = 0,35). No obstante, en los grupos de tratamiento intensivo se observó una reducción significativa en el riesgo de eventos vasculares relacionados con la DM, especialmente en la incidencia de enfermedad microvascular, IM o muerte de cualquier causa. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes con DM-2, mantener una HbA1c < 7% es una diana razonable para reducir el riesgo de eventos microvasculares. De forma individualizada un control más estricto (HbA1c < 6,5%) o menos estricto (HbA1c > 8%) podría ser apropiado en función de determinadas características particulares.

### PICO 2: En pacientes con DM-2 e ictus previo, ¿el buen control metabólico (HbA1c < 7%) en comparación con el mal control metabólico (HbA1c > 7%) reduce el riesgo de recurrencia de ictus?

En la revisión sistemática no se han identificado ensayos clínicos que hayan valorado de forma específica el efecto de la intensidad del control metabólico en la población de pacientes con ictus, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas para la prevención secundaria de ictus.

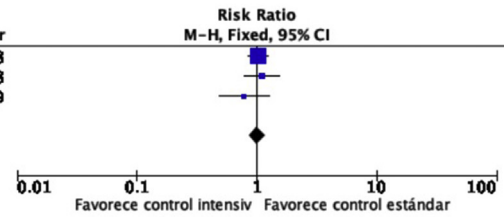
### PICO 3: En pacientes con DM-2, ¿los antidiabéticos con beneficio vascular añadidos al tratamiento antidiabético estándar en comparación con el tratamiento antidiabético estándar reducen el riesgo de ictus?

#### Tiazolidinedionas

De los 7 ensayos clínicos identificados en los 21 artículos seleccionados en la revisión sistemática, 4 han evaluado los efectos de pioglitazona (PROACTIVE<sup>37–47</sup>, PROFIT-J<sup>48</sup>, TOSCA.IT<sup>49–51</sup>, PPAR-Study<sup>52</sup>), 2 de rosiglitazona (RECORD<sup>53,54</sup>, BARI-2D<sup>55,56</sup>) y el estudio TIDE que incluye, además del grupo control, dos brazos de tratamiento activo, uno con pioglitazona y otro con rosiglitazona, y que tuvo que

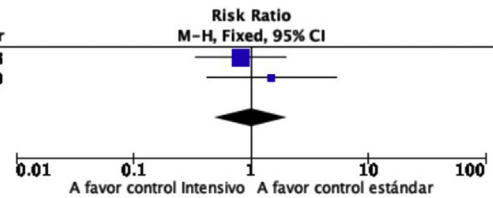
### A) Ictus no fatal

Study or Subgroup	Control intensivo		Control estándar		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI		
ADVANCE, 2008	214	5571	209	5569	68.3%	1.02	[0.85, 1.23]	2008
ACCORD, 2008	67	5128	61	5123	19.9%	1.10	[0.78, 1.55]	2008
VADT, 2009	28	892	36	899	11.7%	0.78	[0.48, 1.27]	2009
Total (95% CI)		11591		11591	100.0%	1.01	[0.86, 1.18]	
Total events	309		306					
Heterogeneity: $Ch^2 = 1.29$ , $df = 2$ ( $P = 0.52$ ); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.13$ ( $P = 0.90$ )								



### B) Ictus fatal

Study or Subgroup	Control intensivo		Control estándar		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI		
ACCORD, 2008	9	5128	11	5123	73.4%	0.82	[0.34, 1.97]	2008
VADT, 2009	6	892	4	899	26.6%	1.51	[0.43, 5.34]	2009
Total (95% CI)		6020		6022	100.0%	1.00	[0.49, 2.05]	
Total events	15		15					
Heterogeneity: $Ch^2 = 0.61$ , $df = 1$ ( $P = 0.43$ ); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.01$ ( $P = 1.00$ )								



### C) Seguridad/Efectos adversos

Study or Subgroup	Control intensivo		Control estándar		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI		
ACCORD, 2008	830	5128	261	5123	70.6%	3.18	[2.78, 3.63]	2008
ADVANCE, 2008	150	5571	81	5569	21.9%	1.85	[1.42, 2.42]	2008
VADT, 2009	76	892	28	899	7.5%	2.74	[1.79, 4.18]	2009
Total (95% CI)		11591		11591	100.0%	2.85	[2.54, 3.20]	
Total events	1056		370					
Heterogeneity: $Ch^2 = 12.56$ , $df = 2$ ( $P = 0.002$ ); $I^2 = 84\%$								
Test for overall effect: $Z = 17.96$ ( $P < 0.00001$ )								

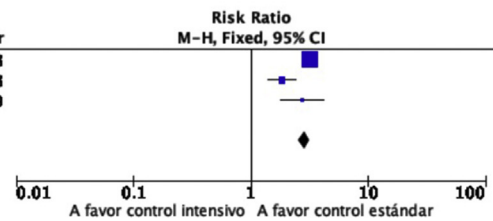


Figura 2 Control metabólico en prevención de ictus en pacientes con DM-2.

ser prematuramente interrumpido a los 162 días por cuestiones regulatorias<sup>57</sup>. Teniendo en cuenta que rosiglitazona ha sido retirada de la comercialización por razones de seguridad, se excluyen los ensayos clínicos RECORD y BARI-2D de los metaanálisis, y del ensayo TIDE solamente se recogen los datos correspondientes al grupo de pioglitazona. Como se puede observar en la figura 3, pioglitazona se asoció a una reducción no significativa del RR de ictus (fatal o no fatal) y de ictus no fatal. El principal efecto adverso de pioglitazona fue la insuficiencia cardíaca.

#### Inhibidores selectivos SGLT2

Se identificaron 4 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego que han evaluado la eficacia y seguridad de inhibidores SGLT2 en pacientes con DM-2 y en los que se analiza ictus como variable secundaria de resultados: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina oral)<sup>58-62</sup>, CANVAS (canagliflozina oral)<sup>63-66</sup>, CREDENCE (canagliflozina oral)<sup>67,68</sup>, DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina oral)<sup>69-71</sup>, con un total de 38.723 pacientes incluidos, de los que 5.596 pacientes tenían antecedente de ictus o de enfermedad cerebrovascular (ECV) aterosclerótica (tabla 1). El estudio VERTIS-CV<sup>72</sup>, que evalúa la seguridad y eficacia de

ertugliflozina, solamente ha publicado, hasta el momento de la elaboración de esta revisión sistemática, el diseño y características basales de los pacientes, por lo que se excluye del metaanálisis. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se asoció a reducción del RR de ictus fatal, ictus no fatal o ictus fatal o no fatal. En el análisis del perfil de seguridad es importante destacar la significativa reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca y de insuficiencia renal aguda o progresión de nefropatía diabética, pero con incremento de amputaciones con canagliflozina en el programa CANVAS<sup>73</sup> y de infecciones genitales (fig. 4).

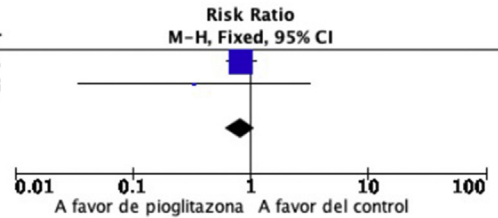
#### Agonistas del receptor GLP-1

Hasta el momento se han publicado 7 ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de agonistas GLP-1 en la prevención de ictus en pacientes con DM-2 y enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular: ELIXA (lixisenatida subcutánea diaria)<sup>74-76</sup>, SUSTAIN-6 (semaglutida subcutánea semanal)<sup>77,78</sup>, LEADER (liraglutida subcutánea diaria)<sup>79-82</sup>, EXSCAL (exenatida subcutánea semanal)<sup>83-85</sup>, HARMONY (albiglutida subcutánea semanal)<sup>86,87</sup>, REWIND (dulaglutida subcutánea semanal)<sup>88,89</sup> y PIONEER 6 (semaglutida oral diaria)<sup>90,91</sup>, con un total de 56.004 pacientes incluidos. De ellos, 7.711 (13,7%) presentaban antecedente



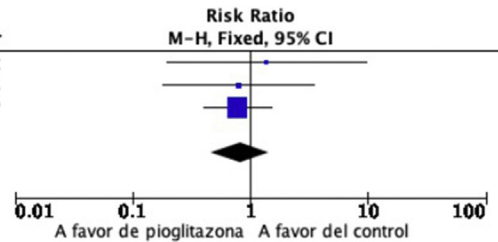
**A) Ictus fatal o no fatal**

Study or Subgroup	Pioglitazona		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
PROACTIVE, 2005	82	2605	100	2633	97.1%	0.83 [0.62, 1.10]	2005
PPAR Study, 2018	1	313	3	311	2.9%	0.33 [0.03, 3.17]	2018
Total (95% CI)		2918		2944	100.0%	0.81 [0.61, 1.08]	
Total events	83		103				
Heterogeneity: $Ch^2 = 0.62$ , $df = 1$ ( $P = 0.43$ ); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.42$ ( $P = 0.16$ )							



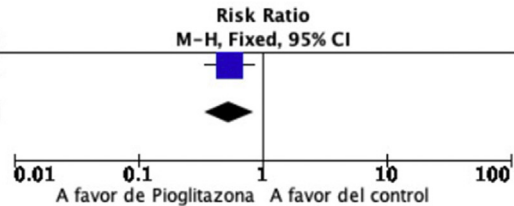
**B) Ictus no fatal**

Study or Subgroup	Pioglitazona		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
TIDE, 2012	2	392	2	541	6.5%	1.38 [0.20, 9.76]	2012
PROFIT-J, 2014	3	234	4	247	15.1%	0.79 [0.18, 3.50]	2014
TOSCA.IT, 2017	16	1535	20	1493	78.4%	0.78 [0.40, 1.50]	2017
Total (95% CI)		2161		2281	100.0%	0.82 [0.46, 1.45]	
Total events	21		26				
Heterogeneity: $Ch^2 = 0.30$ , $df = 2$ ( $P = 0.86$ ); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.69$ ( $P = 0.49$ )							



**C) Ictus recurrente**

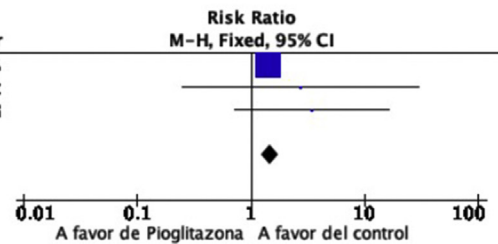
Study or Subgroup	Pioglitazona		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
PROACTIVE, 2005	27	486	51	498	100.0%	0.54 [0.35, 0.85]	
Total (95% CI)		486		498	100.0%	0.54 [0.35, 0.85]	
Total events	27		51				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: $Z = 2.67$ ( $P = 0.008$ )							



**D) Seguridad/Efectos adversos:**

Insuficiencia cardiaca:

Study or Subgroup	Pioglitazona		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
PROACTIVE, 2005	281	2605	198	2633	98.6%	1.43 [1.21, 1.71]	2005
TIDE, 2012	2	392	1	541	0.4%	2.76 [0.25, 30.33]	2012
PPAR Study, 2018	7	313	2	311	1.0%	3.48 [0.73, 16.61]	2018
Total (95% CI)		3310		3485	100.0%	1.46 [1.23, 1.73]	
Total events	290		201				
Heterogeneity: $Ch^2 = 1.49$ , $df = 2$ ( $P = 0.47$ ); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 4.32$ ( $P < 0.0001$ )							



Cáncer de vejiga:

Study or Subgroup	Pioglitazona		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
PROACTIVE, 2005	14	2605	6	2633	92.2%	2.36 [0.91, 6.13]	2005
PPAR Study, 2018	1	313	0	311	7.8%	2.98 [0.12, 72.89]	2018
Total (95% CI)		2918		2944	100.0%	2.41 [0.96, 6.01]	
Total events	15		6				
Heterogeneity: $Ch^2 = 0.02$ , $df = 1$ ( $P = 0.89$ ); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.88$ ( $P = 0.06$ )							

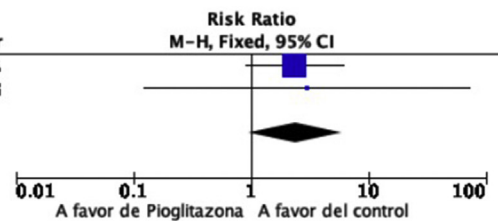
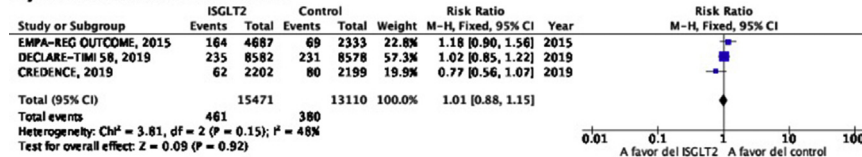
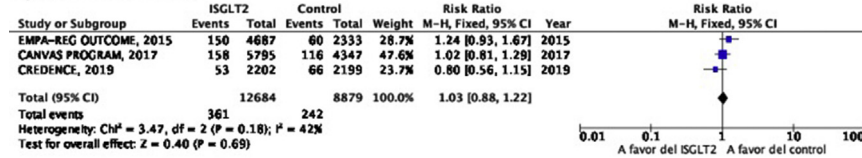


Figura 3 Tiazolidinedionas en prevención de ictus en pacientes con DM-2.

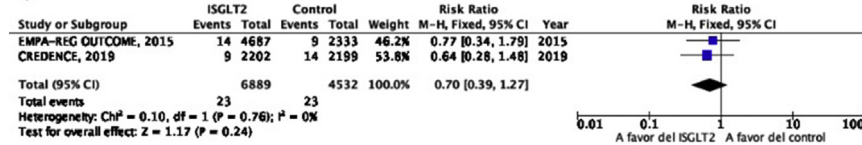
**A) Ictus fatal o no fatal**



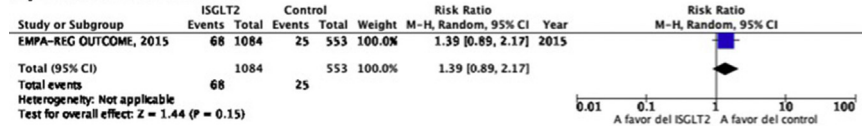
**B) Ictus no fatal**



**C) Ictus fatal**

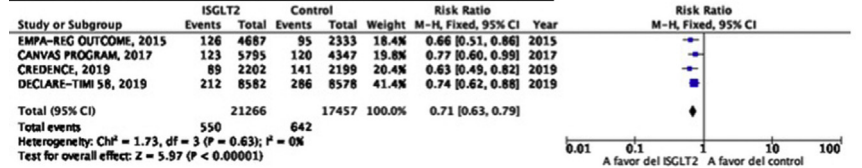


**D) Ictus recurrente**

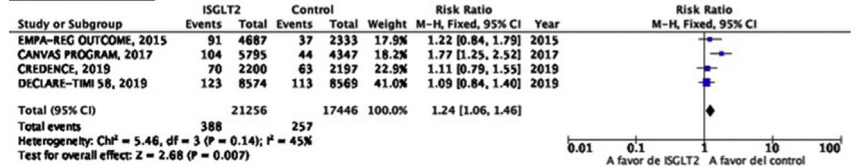


**E) Seguridad/Efectos adversos**

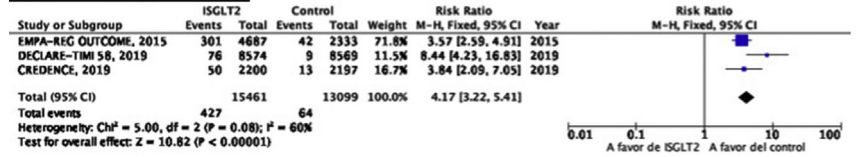
Insuficiencia cardiaca que requiere hospitalización



Amputación\*



Infecciones genitales\*



Insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la nefropatía diabética\*\*

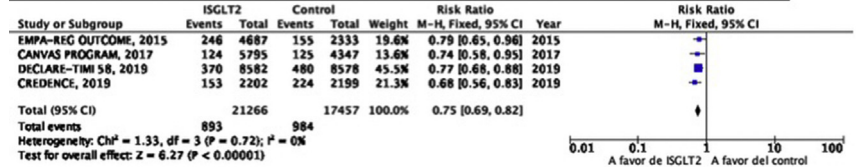
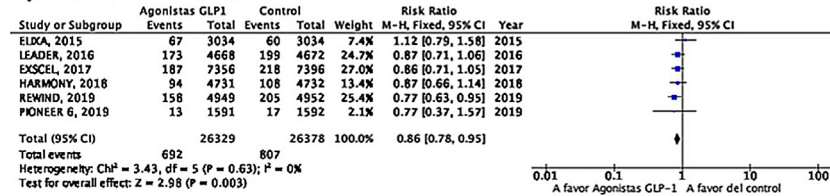
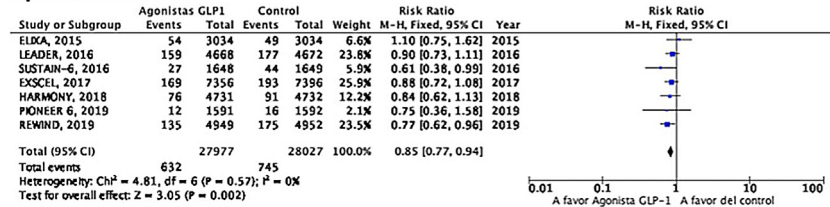


Figura 4 Inhibidores SGLT2 en prevención de ictus en pacientes con DM-2. \*Los datos del número de amputaciones del programa CANVAS y del EMPA-REG OUTCOME se han tomado a partir del metaanálisis de Dicembrini et al.<sup>73</sup>. En el análisis de infecciones genitales no se incluyen datos del programa CANVAS por expresar los datos en n.º/1.000 pacientes años pero que también reporta un incremento significativo de infecciones genitales. \*\* Criterios diagnósticos variables entre los ensayos clínicos.

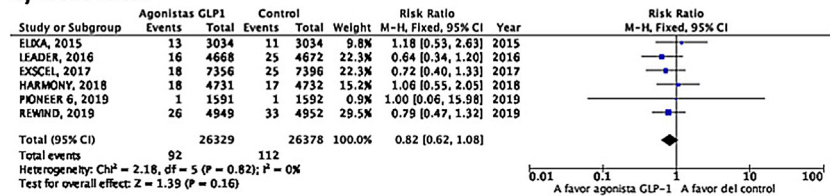
**A) Ictus fatal o no fatal**



**B) Ictus no fatal**

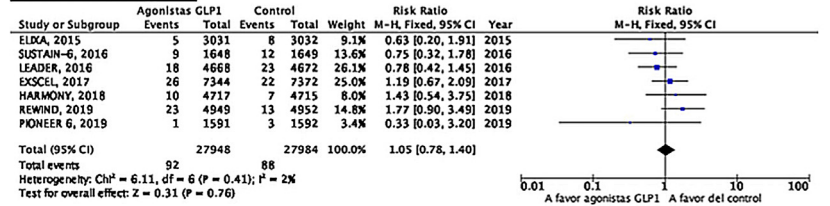


**C) Ictus fatal**

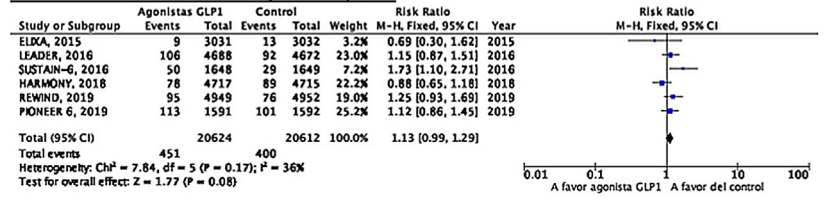


**D) Seguridad/Efectos adversos**

Pancreatitis aguda



Efectos adversos oculares/Retinopatía



Insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la función renal

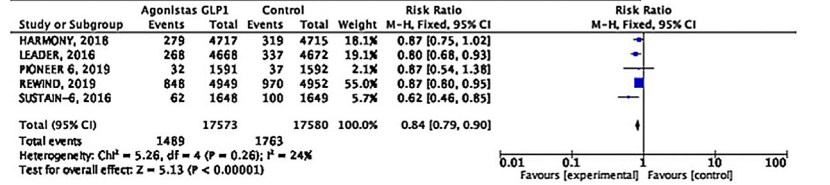
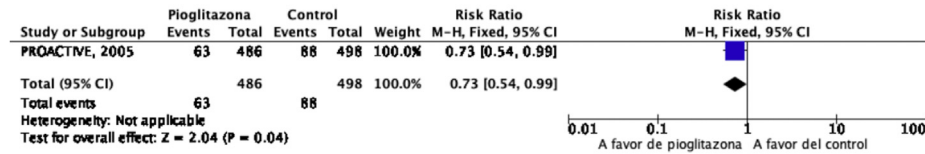


Figura 5 Agonistas GLP-1 en prevención de ictus en pacientes con DM-2.

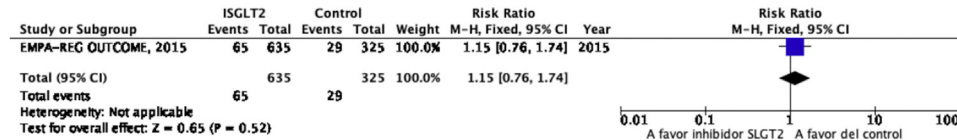
de ECV o ictus previo (tabla 1). El tratamiento con GLP-1 se asoció a una reducción del RR de ictus fatal o no fatal del 14% (RR 0,86; IC 95%: 0,78-0,95), reducción de ictus no fatal del 15% (RR 0,85; IC 95%: 0,77-0,94), sin diferencia significativa en ictus fatal (RR 0,82; IC 95%: 0,62-1,08). En el análisis del

perfil de seguridad no se ha observado incremento significativo del riesgo de pancreatitis o de retinopatía diabética, con el beneficio adicional de la reducción del riesgo de insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la función renal (fig. 5).

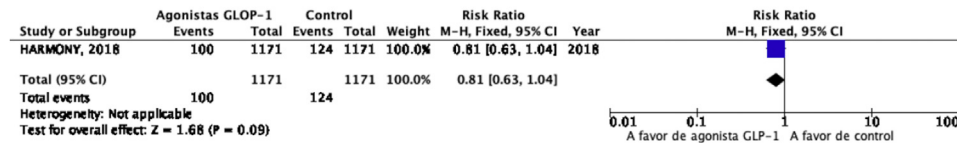
## A) Tiazolidinedionas



## B) Inhibidores SGLT2



## C) Agonistas GLP-1



**Figura 6** Antidiabéticos en reducción de riesgo vascular global (muerte vascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal) en pacientes con DM-2 y antecedente de ictus.

## Recomendación

En pacientes con DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular se recomienda el uso de agonistas GLP-1 añadidos al tratamiento antidiabético estándar en prevención de ictus fatal o no fatal. Recomendación grado I, nivel de evidencia B.

En pacientes con DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular no se recomienda pioglitazona o inhibidores de SGLT2 añadidos al tratamiento antidiabético estándar con el objetivo de reducir el riesgo de ictus. Recomendación clase III, nivel de evidencia B.

## Comentario adicional

A pesar de que pioglitazona ha mostrado en el metaanálisis de los 5 ensayos clínicos una tendencia no significativa a la reducción de ictus (fatal o no fatal) y de ictus no fatal, el seguimiento a 6 y 10 años del estudio PROACTIVE muestra ausencia de diferencia en el riesgo de ictus a largo plazo<sup>39,47</sup>.

**PICO 4:** En pacientes con ictus y DM-2, ¿los antidiabéticos con beneficio vascular añadidos al tratamiento antidiabético estándar en comparación con el tratamiento antidiabético estándar reducen el riesgo de recurrencia de ictus?

## Tiazolidinedionas

No existen ensayos clínicos con tiazolidinedionas en prevención secundaria de ictus en pacientes con DM-2. El estudio PROACTIVE es el único ensayo clínico con pioglitazona del que se ha publicado un análisis post-hoc en prevención de recurrencias de ictus en el subgrupo de pacientes con ictus

previo, mostrando una reducción del 46% en el riesgo de ictus recurrente (fig. 3)<sup>40</sup>.

## Inhibidores selectivos SGLT2

Hasta el momento no se han desarrollado ensayos clínicos en prevención secundaria de ictus. Los estudios EMPA-REG OUTCOME (fig. 4) y el programa CANVAS han publicado datos del análisis de ictus en pacientes con antecedentes de ECV<sup>61,64</sup>. Ninguno de ellos ha mostrado un efecto significativo de ISGLT2 en la prevención de recurrencias de ictus. El estudio CANVAS expresa los datos en pacientes-años, sin aportar el número de pacientes con ictus recurrente por grupo de estudio, por lo que no se incluye en este metaanálisis, aunque no observan un efecto significativo del fármaco en el riesgo de recurrencia de ictus (HR 0,88; IC 95%: 0,61-1,26)<sup>64</sup>. Se han publicado análisis post-hoc del estudio CREDENCE analizando el efecto de canagliflozina en los grupos de prevención primaria o secundaria de enfermedad vascular establecida (antecedente de IM o de ictus), sin aportar datos específicos de recurrencias de ictus en pacientes con ictus previo<sup>68</sup>. El estudio DECLARE-TIMI 58 no ha aportado, hasta el momento, datos del efecto de dapagliflozina en recurrencia de ictus.

## Agonistas del receptor GLP-1

No se ha realizado ningún ensayo clínico con agonistas del receptor GLP-1 en prevención secundaria de ictus, pero análisis post-hoc de los estudios LEADER y SUSTAIN-6 han evaluado el efecto de liraglutida y semaglutida en el subgrupo de pacientes con ictus o IM previos<sup>78,82</sup>, sin encontrar un beneficio significativo en reducción de ictus no fatal, a excepción de liraglutida en los pacientes con

filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>81</sup>. El estudio LEADER también ha publicado un análisis post-hoc en pacientes con enfermedad polivascular (definida como enfermedad aterosclerótica en dos o más de los siguientes territorios vasculares: arterias coronarias, arterias cerebrales o arterias periféricas), en el que no observan diferencias significativas en el riesgo de ictus no fatal en el grupo de liraglutida frente a placebo<sup>92</sup>. Al no aportar datos diferenciados del grupo de pacientes con ictus previo no es posible incluirlos en el metaanálisis de prevención de ictus recurrente. Hasta el momento no se dispone de análisis secundarios del efecto de dulaglutida, exenatida, lixisenatida, albiglutida ni de semaglutida oral en prevención de recurrencias de ictus.

### Recomendaciones

En pacientes con ictus y DM-2 podría ser razonable el tratamiento con pioglitazona añadida al tratamiento antidiabético convencional con el objetivo de prevenir recurrencias de ictus. Recomendación clase IIb, nivel de evidencia B.

No existen evidencias suficientes para establecer recomendaciones del uso de inhibidores de SGLT2 o agonistas GLP-1 añadidos al tratamiento antidiabético convencional en pacientes con ictus y DM-2 con el objetivo de prevenir recurrencias de ictus.

### Comentario adicional

En pacientes con ictus y DM-2 en los que se considere tratamiento con pioglitazona es conveniente evaluar el riesgo de insuficiencia cardiaca. Por otra parte, teniendo en cuenta que los estudios de beneficio vascular global en pacientes con DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular señalan un significativo beneficio de los agonistas GLP-1 en reducción de ictus en ensayos clínicos aleatorizados en los que se han incluido 7.711 pacientes con antecedente de ECV o ictus previo (lo que representa el 13,7% del total de la población de dichos ensayos clínicos), parece razonable considerar añadir agonistas GLP-1 al tratamiento antidiabético estándar en los pacientes con DM-2 que ya han tenido un ictus.

### PICO 5: En pacientes con ictus y DM-2, ¿los antidiabéticos con beneficio vascular añadidos al tratamiento antidiabético estándar en comparación con el tratamiento antidiabético estándar reducen el riesgo de complicaciones vasculares en general?

#### Tiazolidinedionas

El ensayo clínico PROACTIVE es el único de los ensayos con pioglitazona que ha publicado el efecto de pioglitazona en el subgrupo de pacientes con ictus<sup>40</sup>, mostrando una reducción del 27% en el RR de muerte vascular, IM no fatal e ictus no fatal (fig. 6).

#### Inhibidores selectivos SGLT2

En el estudio EMPA-REG OUTCOME no se observa beneficio significativo de empagliflozina en la prevención de muerte vascular, IM no fatal o ictus no fatal en el subgrupo de pacientes con ECV previa<sup>59</sup>. Una publicación

secundaria del programa CANVAS que analiza el beneficio de canagliflozina en pacientes con antecedentes de ECV muestra ausencia de beneficio sobre la variable combinada de muerte vascular, IM no fatal e ictus no fatal en pacientes con antecedentes de ECV (HR 0,96; IC 95%: 0,75-1,23)<sup>64</sup>. Dado que no aportan los datos numéricos crudos, no se incluye en el metaanálisis. Los estudios CREDENCE y DECLARE TIMI 58 no han comunicado hasta el momento datos específicos de los resultados sobre prevención vascular global en los pacientes con antecedentes de ictus.

### Agonistas del receptor GLP-1

El ensayo clínico HARMONY<sup>87</sup> es el único que ha aportado datos del análisis del beneficio vascular global (reducción del riesgo de muerte vascular, IM no fatal e ictus no fatal) en el subgrupo de pacientes con antecedentes de ictus, mostrando una tendencia a la reducción del riesgo de la variable combinada (fig. 6).

Análisis post-hoc de los estudios LEADER, SUSTAIN-6 y REWIND han evaluado el efecto de los agonistas GLP-1 liraglutida, semaglutida y dulaglutida en el subgrupo de pacientes con ictus o IM previos<sup>78,82,89</sup>. Tanto liraglutida (HR 0,85; IC 95%: 0,73-0,99)<sup>82</sup> como dulaglutida (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,96)<sup>89</sup> han mostrado un beneficio significativo en la reducción de muerte vascular, IM no fatal e ictus no fatal en el subgrupo de pacientes con antecedente de ictus o IM.

### Recomendaciones

En pacientes con ictus y DM-2, es razonable el uso de pioglitazona añadida al tratamiento antidiabético convencional en prevención de muerte vascular, IM o ictus. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B.

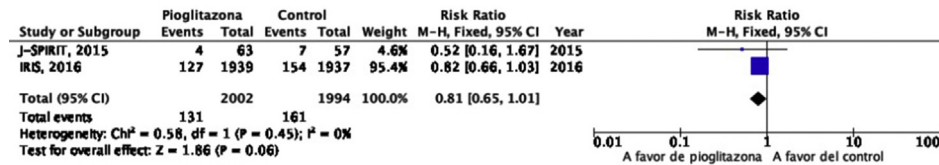
En pacientes con ictus y DM-2, podría ser razonable el uso de agonistas GLP-1 añadidos al tratamiento antidiabético convencional en prevención de muerte vascular, IM o ictus. Recomendación clase IIb, nivel de evidencia B.

En pacientes con ictus, no se recomienda el uso de inhibidores selectivos SGLT2 añadidos al tratamiento convencional en prevención de muerte vascular, IM o ictus. Recomendación clase III, nivel de evidencia B.

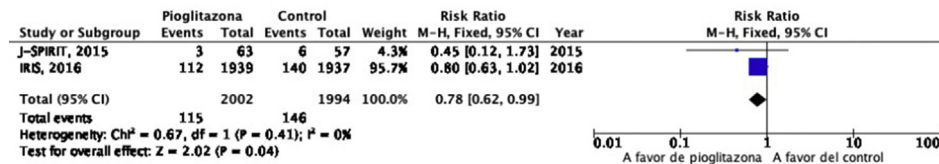
### Comentario adicional

Teniendo en cuenta que los estudios de beneficio vascular global en pacientes con DM-2 con enfermedad vascular establecida o alto riesgo vascular señalan un significativo beneficio de los agonistas GLP-1 en reducción de muerte vascular, IM no fatal e ictus no fatal en ensayos clínicos aleatorizados en los que se han incluido 7.711 pacientes con antecedente de ECV o ictus previo (lo que representa el 13,7% del total de la población de dichos ensayos clínicos), y que los análisis post-hoc de los ensayos HARMONY, LEADER y REWIND sugieren beneficio vascular global en pacientes con antecedente de ictus o de IM, parece razonable considerar añadir agonistas GLP-1 al tratamiento antidiabético estándar en los pacientes con DM-2 que ya han tenido un ictus.

**A) Ictus isquémico o hemorrágico; fatal o no fatal**

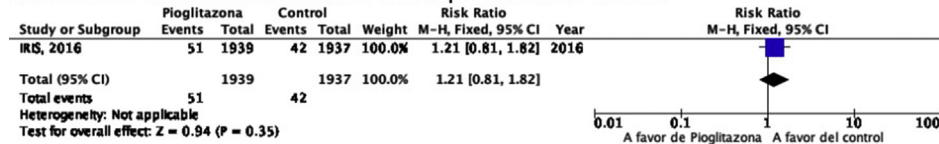


**B) Ictus isquémico fatal o no fatal**

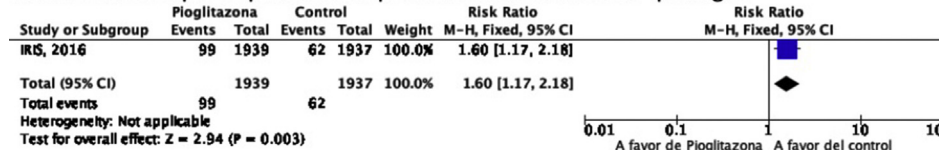


**C) Seguridad/Efectos adversos**

**Insuficiencia cardiaca con resultado de hospitalización o muerte**



**Fracturas oseas que requirieron hospitalización o tratamiento quirúrgico**



**Edemas**

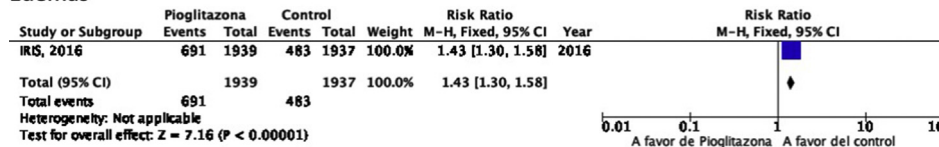


Figura 7 Antidiabéticos en pacientes con ictus y prediabetes o resistencia a la insulina.

**PICO 6: En pacientes con ictus y resistencia a la insulina o prediabetes, ¿los antidiabéticos que han mostrado beneficio vascular global en comparación con placebo reducen el riesgo de ictus recurrente?**

Se han identificado dos ensayos clínicos en pacientes con antecedentes de ictus y resistencia a la insulina o prediabetes que han analizado si el tratamiento con un fármaco antidiabético modifica el riesgo de ictus recurrente: J-SPIRIT<sup>93</sup> e IRIS<sup>94-96</sup>. En ambos, el fármaco en investigación fue pioglitazona, y hasta el momento no se dispone de ensayos clínicos con otros antidiabéticos en prevención secundaria de ictus en pacientes con prediabetes o resistencia a la insulina. Los criterios para definir este estado

metabólico fueron diferentes. Así, en el estudio J-SPIRIT la definición se basó en los resultados de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, mientras que en el IRIS se definió la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR (del inglés, *homeostasis model assessment of insulin resistance*). El ensayo J-SPIRIT, que fue un ensayo abierto, no consiguió alcanzar el tamaño de muestra preestimado, con solo 120 pacientes incluidos, por lo que no tuvo la potencia estadística necesaria para obtener conclusiones definitivas<sup>93</sup>. En el ensayo IRIS, que reclutó 3.876 pacientes, el objetivo principal fue la reducción de la variable combinada ictus fatal o no fatal o IM, siendo la reducción de recurrencias de ictus una variable secundaria<sup>95</sup>. El metaanálisis de los resultados de los dos estudios muestra una reducción no significativa en el RR de ictus isquémico o hemorrágico en esta pobla-

ción, aunque si el análisis se restringe a la recurrencia como ictus isquémico, pioglitazona sí se asoció a una significativa reducción del 22% en el RR. Sin embargo, se observó un incremento significativo en el riesgo de fracturas óseas que requirieron tratamiento quirúrgico u hospitalización, así como edemas, sin diferencias significativas en el desarrollo de insuficiencia cardíaca con resultado de hospitalización o muerte (fig. 7).

### Recomendaciones

En pacientes con ictus y prediabetes o resistencia a la insulina, podría considerarse el uso de pioglitazona añadida al tratamiento convencional en prevención de ictus isquémico recurrente. Clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B.

En pacientes con ictus y prediabetes o resistencia a la insulina, no se dispone de evidencias suficientes para recomendar el uso de inhibidores selectivos SGLT2 o de agonistas del receptor GLP-1 por ausencia de ensayos clínicos en esta población.

### Comentario adicional

En el metaanálisis se han incluido solo los datos procedentes de la publicación original del estudio IRIS. No obstante, se ha publicado un análisis secundario en que se modifican los criterios de adjudicación de ictus, incluyendo la consideración de ictus en aquellos casos de síntomas neurológicos de menos de 24 h de evolución, pero con lesión en las pruebas de neuroimagen, lo que ha permitido incluir 48 ictus isquémicos adicionales (14 en el grupo de pioglitazona y 34 en el grupo control). El análisis actualizado con estos datos muestra una reducción significativa del RR de ictus de cualquier tipo del 25% y de ictus isquémico del 28%, sin efecto sobre el riesgo de ictus hemorrágico<sup>96</sup>. Como beneficio adicional de pioglitazona en pacientes con ictus y resistencia a la insulina o prediabetes se ha señalado una reducción del RR de desarrollo de DM-2 a los 5 años del 53%<sup>97</sup>. El estudio IRIS analizó también el efecto de pioglitazona sobre el desarrollo de deterioro cognitivo, sin evidencia de efecto en el seguimiento a 5 años<sup>98</sup>. Por otra parte, otra publicación secundaria del estudio IRIS sugiere que el RR de fracturas óseas atribuibles a pioglitazona es del 47%, siendo el riesgo absoluto de 1,6 a los 5 años del inicio del tratamiento, por lo que si se inicia este tratamiento es importante informar de este efecto adverso a los pacientes para prevenir caídas y realizar un cribado y tratamiento de la osteoporosis<sup>99</sup>.

### Discusión

En esta revisión sistemática y metaanálisis hemos formulado una serie de preguntas que consideramos relevantes para orientar la estrategia de prevención de ictus en pacientes con DM-2 o prediabetes. En primer lugar, se ha evaluado la evidencia disponible en relación con el efecto de la intensidad del control glucémico en la reducción del riesgo de ictus. En segundo lugar, se han analizado los datos relacionados con el uso de antidiabéticos en la reducción del riesgo de ictus.

Es importante destacar que tanto la diana del tratamiento intensivo (reducción de la HbA1c por debajo de un umbral absoluto o relativo) como las estrategias utilizadas en cada uno de los 3 ensayos que han evaluado el efecto del control glucémico fueron variables<sup>17,18,25</sup>. Este hecho ha dificultado extraer unas recomendaciones basadas en un umbral único de valores de HbA1c, por lo que en el metaanálisis hemos clasificado los grupos de comparación en función de la asignación a los grupos de control intensivo en comparación con los grupos de control estándar. De acuerdo con los resultados individuales de los ensayos clínicos incluidos y con los datos del metaanálisis realizado, la intensidad del control glucémico no se asoció con una reducción del riesgo de ictus. Sin embargo, basándose en el beneficio del control glucémico en la prevención de eventos microvasculares, las recomendaciones de las sociedades científicas de diabetes establecen como una diana razonable mantener los valores de HbA1c por debajo del 7% en aquellos pacientes con DM-2 sin historia de hipoglucemia grave, sin enfermedad macrovascular avanzada o comorbilidad asociada, con larga esperanza de vida o sin dificultades para asegurar un control estrecho<sup>14,19</sup>. Finalmente, cabe señalar que en la revisión sistemática no identificamos ningún estudio en el que se analizara específicamente el efecto del control glucémico intensivo en la prevención de ictus recurrente en personas con DM-2 que ya han tenido un ictus, motivo por el que no se han podido ofrecer recomendaciones específicas para la prevención secundaria de ictus.

Con respecto al uso de antidiabéticos, el mandato de la FDA de evaluar el riesgo vascular de los fármacos antidiabéticos ha permitido poner en evidencia sus beneficios en cuanto a reducción de riesgo de ictus y otras complicaciones vasculares en los pacientes con DM-2 y alto riesgo vascular o enfermedad vascular aterosclerosa establecida. En prevención primaria de ictus destaca el grupo de los agonistas GLP-1, mientras que en prevención de ictus recurrente o de otras complicaciones vasculares en pacientes con ictus previo, las evidencias actuales apoyan el uso de pioglitazona. Sin embargo, es importante mencionar como limitaciones de esta revisión sistemática que no se dispone de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar el efecto de estos fármacos en la reducción de ictus, por lo que las recomendaciones que se recogen en este documento se basan en análisis del riesgo de ictus como variable secundaria en ensayos clínicos o en análisis post-hoc de los mismos, y que de algunas de esas familias de antidiabéticos no se dispone de datos para analizar su posible papel en algunas de las cuestiones planteadas. Por último, en el caso de los pacientes con ictus y prediabetes solamente se dispone de ensayos clínicos con pioglitazona, no pudiéndose concluir si los otros grupos farmacológicos podrían ser eficaces o no en este escenario.

En conclusión, aunque no hay evidencia de que un mejor control metabólico reduzca el riesgo de ictus, algunas familias de antidiabéticos con beneficio vascular han mostrado reducción en el riesgo de ictus cuando se añaden al tratamiento convencional, tanto en el ámbito de prevención primaria en pacientes con DM-2 de alto riesgo vascular o con enfermedad vascular aterosclerosa establecida como en prevención secundaria de ictus en pacientes con DM-2 y prediabetes. Por tanto, es momento de que los neurólogos conozcamos las características y balance beneficio-riesgo

de los diferentes fármacos antidiabéticos para incorporarlos en las estrategias de prevención de ictus y otras complicaciones vasculares en los pacientes con DM-2 o pre-diabetes.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Blanca Fuentes ha recibido honorarios de Novonordisk por conferencias y asesoría científica. Los demás autores no reportan conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43:1212–7, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.641381>.
- Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, Lee DC, Colabianchi N, Lee CD, et al. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:1042–9, <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2011.0267>.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–91, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>.
- Meschia JF, Bushnell CD, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:3754–832, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>.
- O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–23, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3).
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *The Framingham Study*. *JAMA*. 1979;241:2035–8.
- Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausenm A, Brainin M, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an under recognized problem. *Diabetes Care*. 2006;29:792–7.
- Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Garrity BM, Sorkin JD, Goldberg AP, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:368–71, <http://dx.doi.org/10.1159/000094853>.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005;65:835–42, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb>.
- Hier DB, Foulkes MA, Swintoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*. 1991;22:155–61, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.22.2.155>.
- Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Messig M, Samsa GP, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: Secondary analysis of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol*. 2011;68:1245–51, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.146>.
- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50:208–16, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.50.1.208>.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114–26.
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):1–204.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394–403, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00137>.
- Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765–72, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8).
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
- 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.
- Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loidola P, et al. Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:611–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>.
- Fuentes B. Antidiabéticos en prevención de ictus en pacientes con diabetes tipo 2 El punto de vista del neurólogo. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:275–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.012>.
- Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I) Update on risk factors and life style. *Neurologia*. 2012;27:560–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.06.002>.
- Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;133:1426–8, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000312>.
- ACCORD Study Group Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007;99(12A):21i–33i.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>.



26. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, Hire D, Simmons DL, Raisch DW, et al. Depression predicts all-cause mortality: Epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care*. 2012;35:1708–15, <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1791>.
27. Hempe JM, Liu S, Myers L, McCarter RJ, Buse JB, Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1067–74, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1844>.
28. Gerstein HC, Beavers DP, Bertoni AG, Bigger JT, Buse JB, Craven TE, et al. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glyemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2016;39:701–8, <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2283>.
29. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release. J Hypertens Suppl*. 2001;19:S21–8.
30. Poulter NR. Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE. *J Hypertens Suppl*. 2009;27:S3–8, <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000354417.70192.be>.
31. Hata J, Arima H, Zoungas S, Fulcher G, Pollock C, Adams M, et al. Effects of the endpoint adjudication process on the results of a randomised controlled trial: the ADVANCE trial. *PLoS One*. 2013;8:e55807, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055807>.
32. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich S, Krall E, Christiansen CL, et al. Study design, recruitment, and baseline characteristics: the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:40–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00998.x>.
33. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glyemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197–206, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414266>.
34. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes - 15-year follow-up. *N Engl J Med*. 2019;380:2215–24, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1806802>.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–65, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
36. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
37. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A, PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004;27:1647–53.
38. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules I, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279–89.
39. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: A randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:266–73, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12608>.
40. Wilcox R, Bousser M-G, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865–73, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>.
41. Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, Schernthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:182–7, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007060678>.
42. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive 10). *Am Heart J*. 2008;155:712–7.
43. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Norgren L. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes-Results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis*. 2009;202:272–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.002>.
44. Erdmann E, Spanheimer R, Charbonnel B. Pioglitazone and the risk of cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes receiving concomitant treatment with nitrates, renin-angiotensin system blockers, or insulin: Results from the PROactive study (PROactive 20). *J Diabetes*. 2010;2:212–20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00082.x>.
45. Ferrannini E, Betteridge DJ, Dormandy JA, Charbonnel B, Wilcox RG, Spanheimer R, et al. High-density lipoprotein-cholesterol and not HbA1c was directly related to cardiovascular outcome in PROactive. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:759–64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01404.x>.
46. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: An analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162:20–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>.
47. Erdmann E, Song E, Spanheimer R, van Troostenburg de Bruyn AR, Perez A. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16:63–74, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12180>.
48. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, Watada H, Matsuhisa M, Matsumoto M, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:563–73.
49. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, del Prato S, Giorda CB, Maggioni AP, et al. Addition of either pioglitazone or a sulfonylurea in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin alone: Impact on cardiovascular events: A randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:997–1006, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.09.003>.
50. Bhatt DL, Chew DP, Grines C, Mukherjee D, Leeser M, Gilchrist IC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists for the Prevention of Adverse events following percutaneous coronary Revascularization-results of the PPAR Study. *Am Heart J*. 2007;154:137–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.029>.
51. Vaccaro O, Lucisano G, Masulli M, Bonora E, del Prato S, Rivellese AA, et al. Cardiovascular Effects of Pioglitazone or Sulfonylureas According to Pretreatment Risk: Moving Toward Personalized Care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3296–302, <http://dx.doi.org/10.1210/je.2019-00361>.
52. Asakura M, Kim J, Asanuma H, Nakama Y, Tsukahara K, Higashino Y, et al. Cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction and mild diabetes mellitus following treatment with pioglitazone: reports of a randomised trial from The Japan Working Group for the Assessment Whether Pioglitazone

- zone Protects DM Patient. *EClinicalMedicine*. 2018;4:5:10–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.006>.
53. 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, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125–35, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3).
  54. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD. *Am Heart J*. 2013;166:240–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.05.004>, e1.
  55. BARI 2D Study Group Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, McGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>.
  56. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, Genuth S, Donner TW, Garber A, et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation*. 2013;128:785–94, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000678>.
  57. Punthakee Z, Bosch J, Dagenais G, Diaz R, Holman R, Probstfield JL, et al. Design, history and results of the Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation (TIDE) randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:36–45, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2357-4>.
  58. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>. Article number 102.
  59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
  60. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019;139:1384–95, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>.
  61. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke*. 2017;48:1218–25, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015756>.
  62. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease — results from EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J*. 2017;81:227–34, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1148>.
  63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
  64. Zhou Z, Lindley RI, Rådholm K, Jenkins B, Watson J, Perkovic V, et al. Canagliflozin and stroke in type 2 diabetes mellitus. *Stroke*. 2019;50:396–404, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023009>.
  65. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, De Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function data from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138:1537–50, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035901>.
  66. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137:323–34, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>.
  67. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
  68. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoint S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: Results from the Randomized CRENCE Trial. *Circulation*. 2019;140:739–50, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.042007>.
  69. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)—TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200:83–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>.
  70. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
  71. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139:2516–27, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>.
  72. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J*. 2018;206:11–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.016>.
  73. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, Baldereschi GI, Fanelli F, Mannucci E, et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;153:138–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.028>.
  74. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Rationale design baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015;169:631–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.02.002>, e7.
  75. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>.
  76. Seferovic JP, Bentley-Lewis R, Claggett B, Diaz R, Gerstein HC, Køber LV, et al. Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the ELIXA: The importance of disease duration. *J Diabetes Res*. 2018;2018, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1631263>. Article ID 1631263.
  77. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
  78. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: A post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:1–12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>.

79. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J.* 2013;166:823–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.012>, e5.
80. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
81. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, Raz I, Goldman B, Idorn T, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: Results from the LEADER trial. *Circulation.* 2018;138:2908–18, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036418>.
82. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Leiter LA, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke: Post hoc analysis from the leader trial. *Circulation.* 2018;138:2884–94, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034516>.
83. Holman RR, Bethel MA, George J, Sourij H, Doran Z, Keenan J, et al. Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J.* 2016;174:103–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.12.009>.
84. Mentz RJ, Bethel MA, Gustavson S, Thompson VP, Pagidipati NJ, Buse JB, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Am Heart J.* 2017;187:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.005>.
85. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>.
86. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, Granger CB, Janmohamed S, Jones NP, 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;203:30–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.030>.
87. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519–29, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).
88. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:42–9, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13028>.
89. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
90. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański 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;21:499–508, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13553>.
91. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1901118>.
92. Verma S, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Mann JFE, Marso SP, et al. Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and polyvascular disease. *Circulation.* 2018;137:2179–83, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033898>.
93. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, Shimura H, Nakamura S, Ueno Y, et al. Effects of Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes: The J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22:1305–16, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.30007>.
94. Viscoli CM, Brass LM, Carolei A, Conwit R, Ford GA, Furie KL, et al. Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: Rationale and design of the Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial. *Am Heart J.* 2014;168:823–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.016>, e6.
95. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;374:1321–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>.
96. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, Kamel H, Gorman M, Dearborn J, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Circulation.* 2018;137:455–63, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458>.
97. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Furie KL, Gorman M, Lovejoy AM, et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care.* 2016;39:1684–92, <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0798>.
98. Furie KL, Viscoli CM, Gorman M, Ford GA, Young LH, Inzucchi SE, et al. Effects of pioglitazone on cognitive function in patients with a recent ischaemic stroke or TIA: A report from the IRIS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:21–7, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316361>.
99. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: Safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:914–22, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-3237>.