



Félix A. Medina

**Universidad Peruana Cayetano Heredia
Hospital Nacional Cayetano Heredia**

24 de Setiembre, 2014





SOCIEDAD
PERUANA DE
ENDOCRINOLOGIA

VI Reunión Científica

Riesgo Cardiovascular con la Terapia Antidiabética



Sociedad Peruana
de Cardiología

Agenda

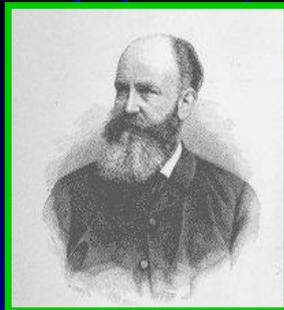
1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones

Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones



Papiro de Ebers, 1,550 aC
(Tebas (Luxor) - Egipto, 1862)
egiptólogo alemán George Ebers



... **primera referencia** a una enfermedad
↑ excreción de orina y empleo de remedios
y medidas para combatirla (dieta)
20 x 0.3 mts / 877 apartados / 110 págs / 700 fórmulas

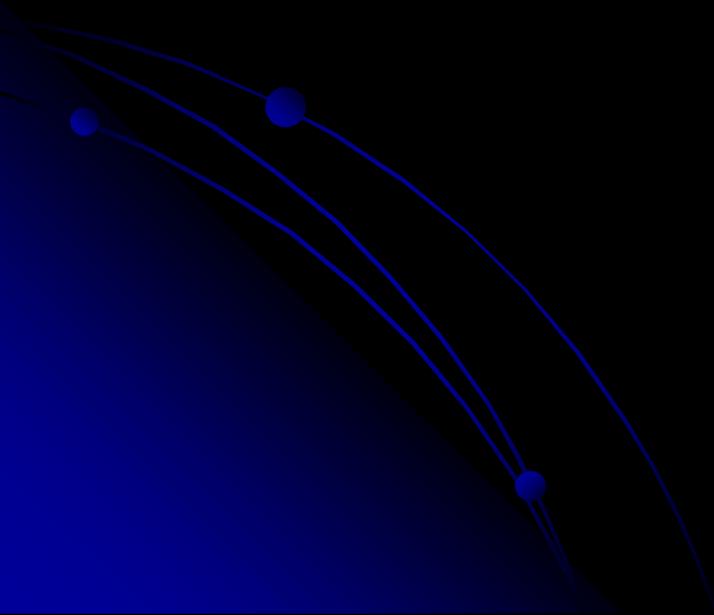


Sushruta Samhita

Text indú Ayur Veda Susruta
600 años aC

« enfermos que adelgazan, tienen hambre continuamente, orinan en abundancia, atormentados por una enorme sed »
« **enfermedad de la orina dulce** »
(malhumeha : orina de miel)
diferencias según edad

3,500 años después ...



Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones

Prevalencia mundial de Diabetes mellitus : IDF



124 a 221 millones
Amos AF et al Diabetes Care
1977

346 millones en el mundo
OMS Diabetes 2011

7^a causa de muerte : 2030
50% morirá x ECV: IM/Stroke
OMS 2013

*comparative prevalence



Edad : 20 – 79 años

Beckman JA et al Eur Heart J 2013; 34 (Agosto 14): 2444-2456
Diabetes Fact Sheet. WHO Media centre website. 2013.

**25% de las muertes anuales
en LA es debido a
Enfermedad cardiovascular**

**factores de
riesgo
cardiovasculares
mayores**

- ❖ **Obesidad**
- ❖ **Hipertensión arterial**
- ❖ **Hipercolesterolemia**
- ❖ **Diabetes mellitus**
- ❖ **Tabaco**



**contribuyen con el
75% de los
eventos cardiovasculares**

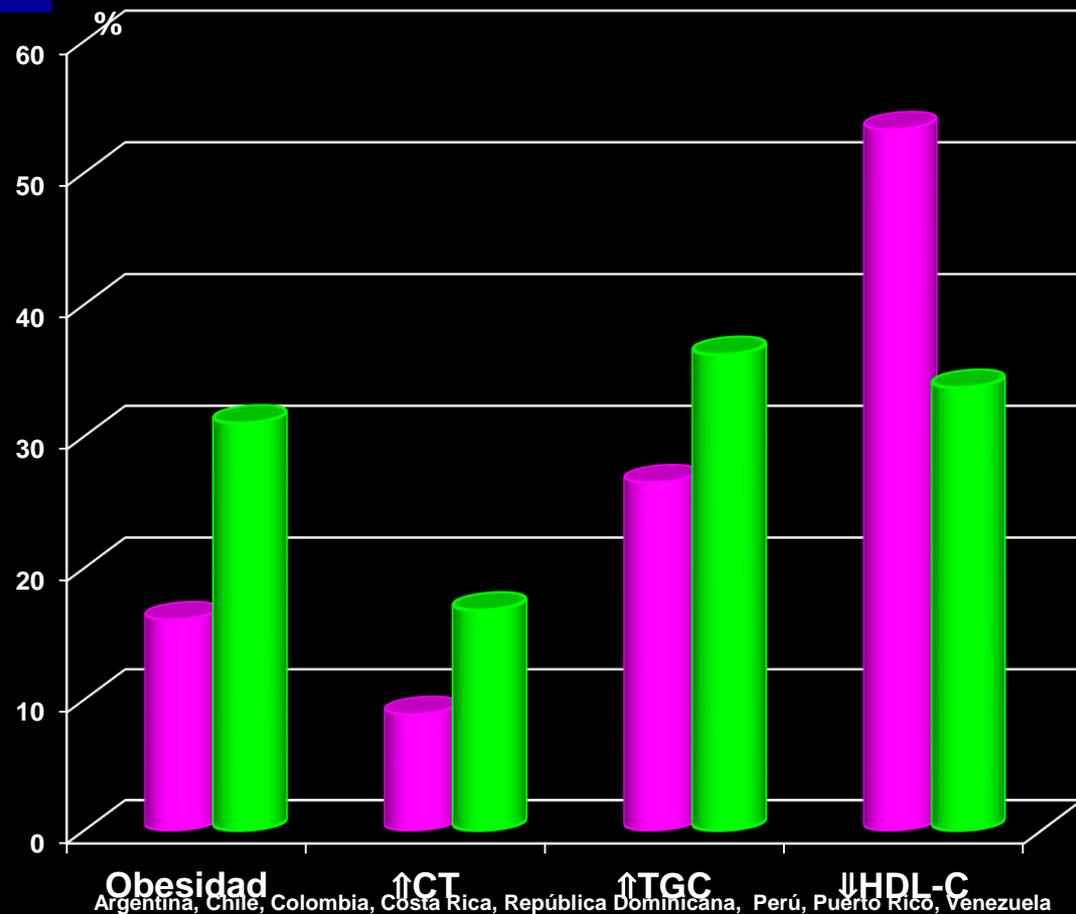
Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A Comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO)

N=31,009 LASO
(8 países)
(39.9 años : 20-109 / 49% H)
vs
N=13,441 NHANES
(46.5 años : 20-85 / 48.8% H)

Prevalencia (%) de los factores de riesgo CV en población de Latinoamérica y el Caribe según género

Factor de riesgo	M	H	Todos
Hipertensión arterial	19.4	21.1	20.2
Diabetes Mellitus	4.8	5.1	5.0
↑ Colesterol total	9.6	8.2	8.9
↑ LDL colesterol	9.3	7.6	8.5
↓ HDL colesterol	76.9	32.8	53.3
Hipertrigliceridemia	23.3	29.9	26.5
Tabaco	19.5	32.2	25.8
Global / Ob abdominal			
IMC ≥30kg/m ²	18.4	13.8	16.1
IMC ≥27kg/m ²	33.1	27.7	30.5
PAb ≥88/≥102 M / H	55.5	15.4	35.8
PAb ≥94/≥91 M / H	22.8	37.1	29.8

■ LASO ■ NHANES



Ob... obesidad; IMC índice de masa corporal
Pab perímetro abdominal M mujeres; H hombres



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International Diabetes Federation



IDF Diabetes Atlas

Diabetes in South and Central America: An update



Pablo Aschner^{a,*}, Carlos Aguilar-Salinas^b, Loreto Aguirre^c, Laercio Franco^d, Juan Jose Gagliardino^e, Sylvia Gorban de Lapertosa^f, Segundo Seclen^g, Mary Vinocour^h on behalf of the IDF Diabetes Atlas

**Colombia
México
Chile
Brasil
Argentina
Perú
Costa Rica**

País / territorio	Prevalencia, %	País / territorio	No casos
Puerto Rico	12.98	Brasil	11´933,578
Nicaragua	12.45	Colombia	2´135,380
República Dominicana	11.35	Argentina	1´670,797
Guatemala	10.87	Chile	1´253,955
El Salvador	10.50	Venezuela	1´232,035
Chile	9.50	Cuba	814,456
Brasil	9.19	Perú	786,256
Guyana francesa	8.12	Guatemala	661.047
Panamá	8.11	República Dominicana	652,870
Cuba	8.10	Ecuador	530,128



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International Diabetes Federation



IDF Diabetes Atlas

Diabetes in South and Central America: An update



Pablo Aschner^{a,*}, Carlos Aguilar-Salinas^b, Loreto Aguirre^c, Laercio Franco^d, Juan Jose Gagliardino^e, Sylvia Gorban de Lapertosa^f, Segundo Seclen^g, Mary Vinocour^h on behalf of the IDF Diabetes Atlas

Colombia
México
Chile
Brasil
Argentina
Perú
Costa Rica

País / territorio	Casos
Puerto Rico	3,578
Nicaragua	5,380
República Dominicana	10,797
Guatemala	13,955
El Salvador	12,035
Chile	14,456
Brasil	15,256
Guyana francesa	16,047
Panamá	17,870
Cuba	18,128

1. Prevalencia promedio ~ 8% , ↑ a 9.8% en el 2035 (menor en área rural)
2. Casos en adultos sin diagnóstico ~ 25% (50%)
3. Gastos en salud por DM ~ 9% del total
4. En meta de HbA1C < 7% , menos del 50%
5. > 50% DM ⇒ sobrepeso / obesidad
6. ~ 30% DM ⇒ síndrome metabólico

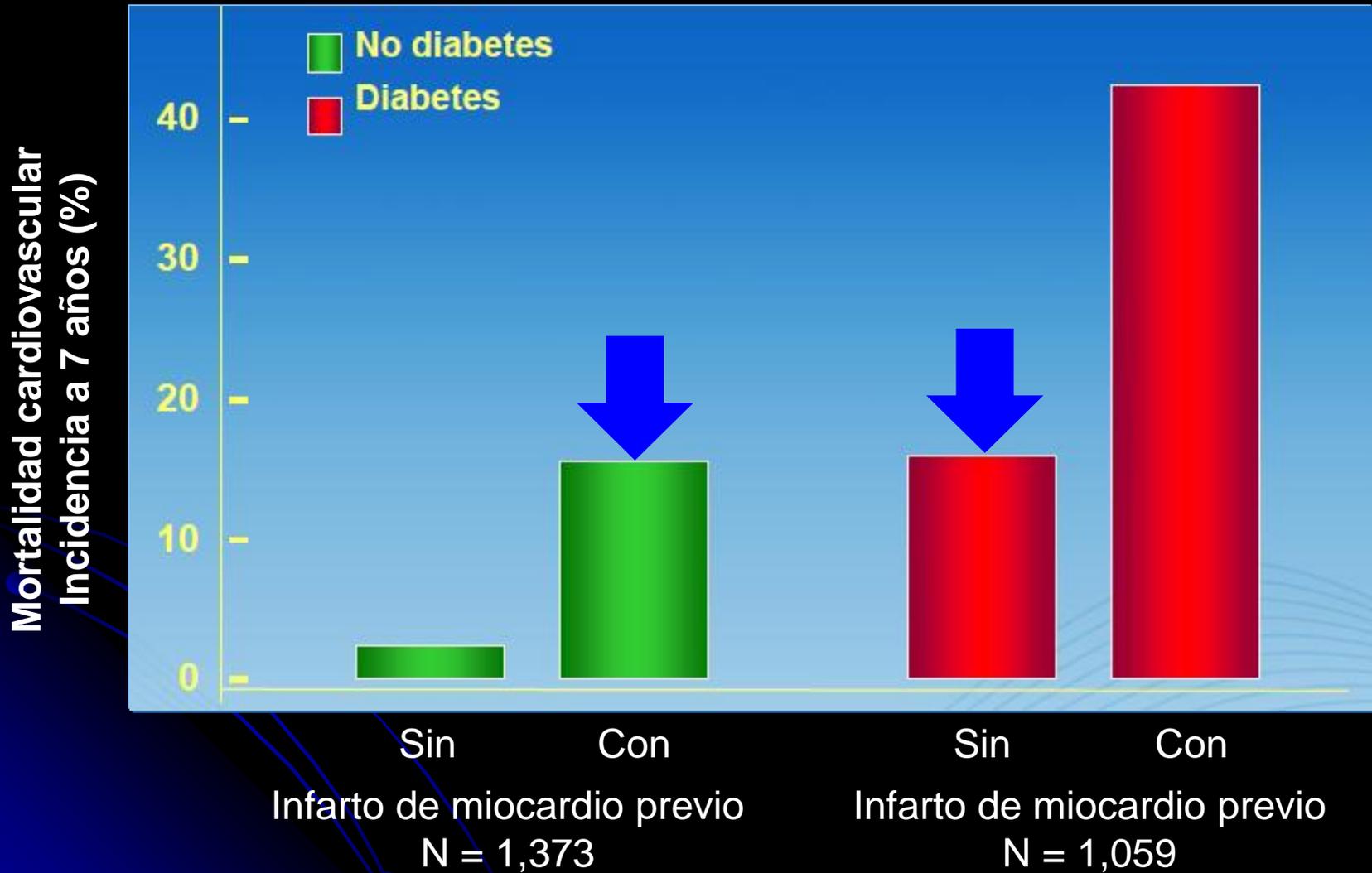
Mortalidad en los pacientes diabeticos

Causa de Muerte	HR	IC, 95%
Stroke	2.02	1.57-2.59
Enfermedad coronaria	2.19	1.81-2.66
Otra Enfermedad cardiovascular	1.61	1.22-2.13
Toda Enfermedad cardiovascular	1.97	1.72-2.25
Enfermedades renales	2.93	1.70-5.04
Toda Enfermedad No cardiovascular	1.56	1.38-1.77
Toda causa	1.68	1.55-1.84

Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. **Diabetes mellitus \approx equivalente coronario**
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones

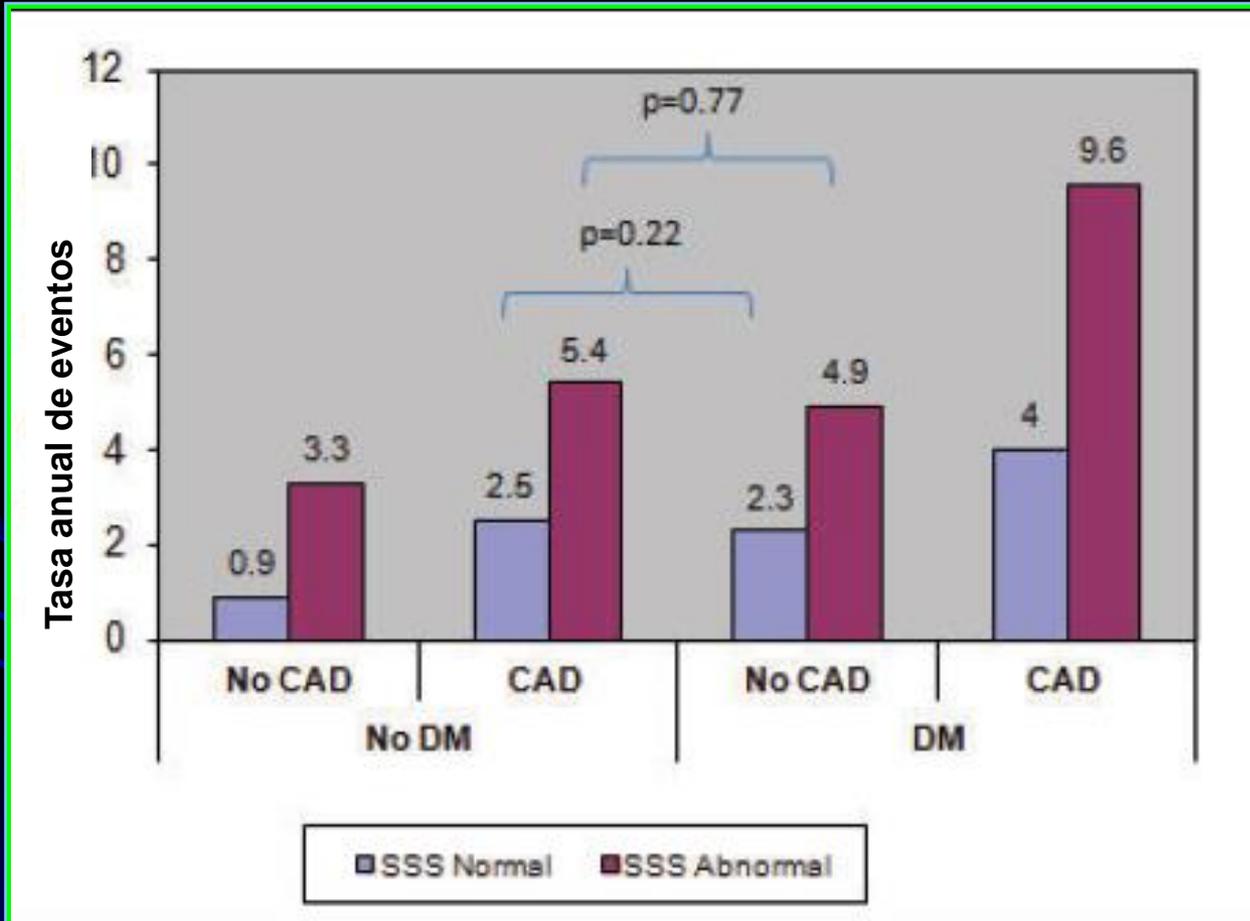
Incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular en DM2



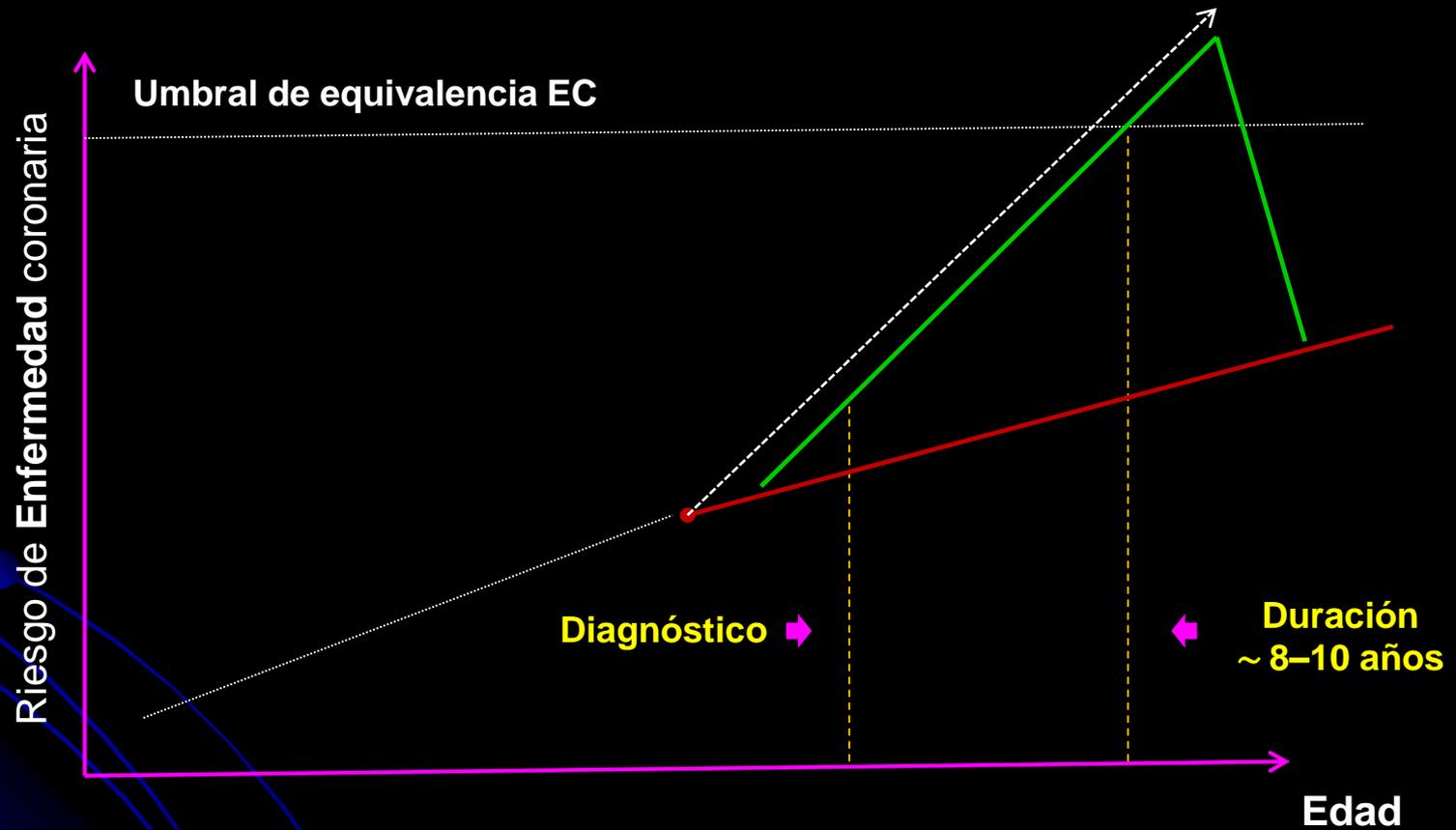


DO DIABETIC PATIENTS INCUR SAME CARDIOVASCULAR RISK AS NON-DIABETIC PATIENTS WITH CAD?
A LARGE POPULATION STUDY FOLLOWING SPECT-MPI

N = 15,295
SPECT – MPI
TS = 2 (1 años)
891 eventos (5.8%)



Riesgo vascular en Diabetes mellitus 2



Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes

Sophia Zoungas · Mark Woodward · Qiang Li · Mark E. Cooper · Pavel Hamet · Stephen Harrap · Simon Heller · Michel Marre · Anushka Patel · Neil Poulter · Bryan Williams · John Chalmers · for the ADVANCE Collaborative group

Daño vascular
Edad / Edad al diagnóstico /
Duración de DM

MacroV MicroV Muerte

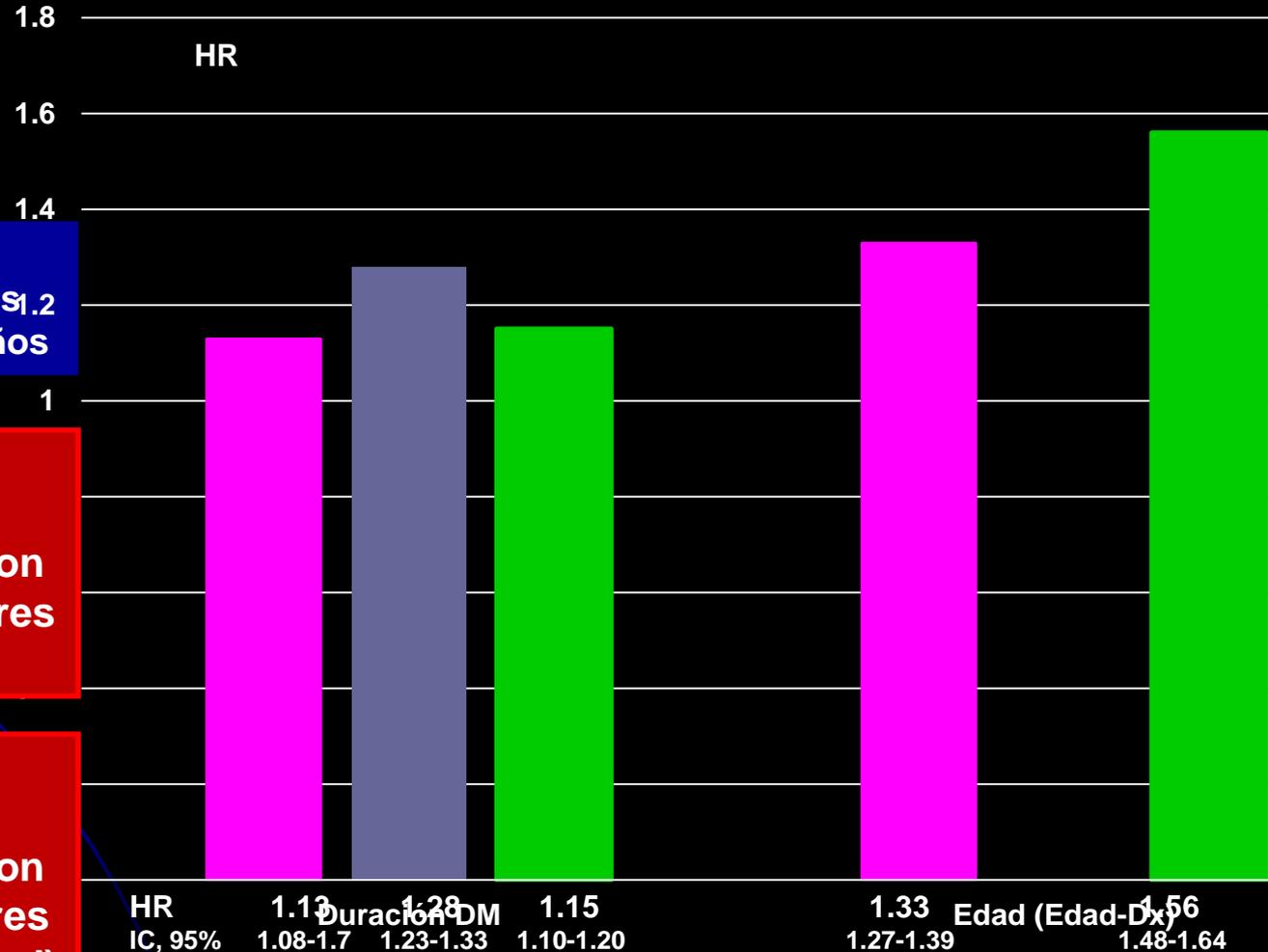
ADVANCE
N = 11,140
Modelos Cox



Edad = 65.8 ± 6.4 años
Edad-Dx = 57.8 ± 8.7 años
Duración DM = 7.9 ± 6.4 años

Tres variables asociadas independientemente con Eventos macrovasculares y Mortalidad

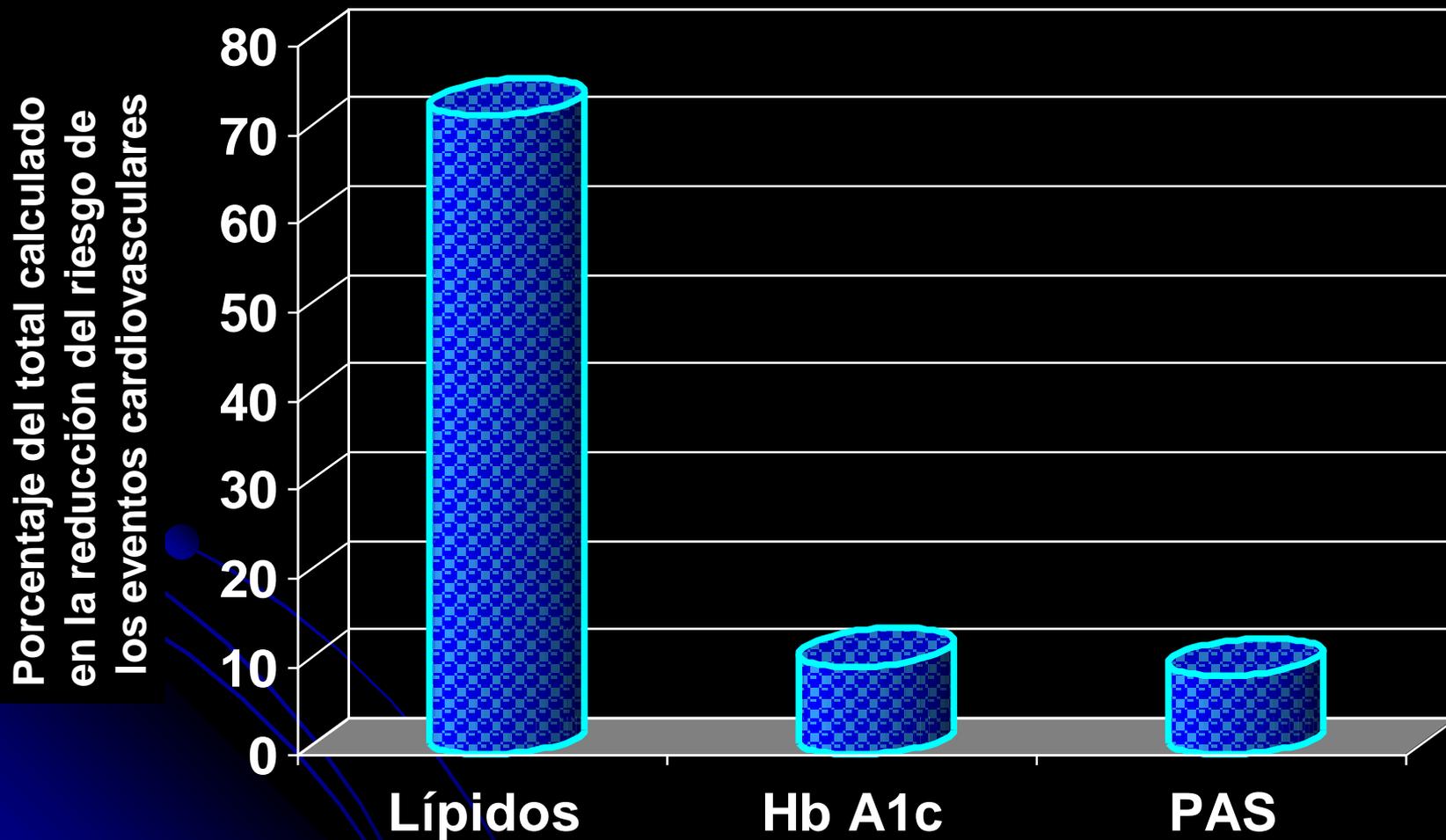
Duración de DM2 asociada independientemente con Eventos microvasculares (mayor efecto con < edad)



Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. **Reducción de eventos vasculares en DM**
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones

Reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos

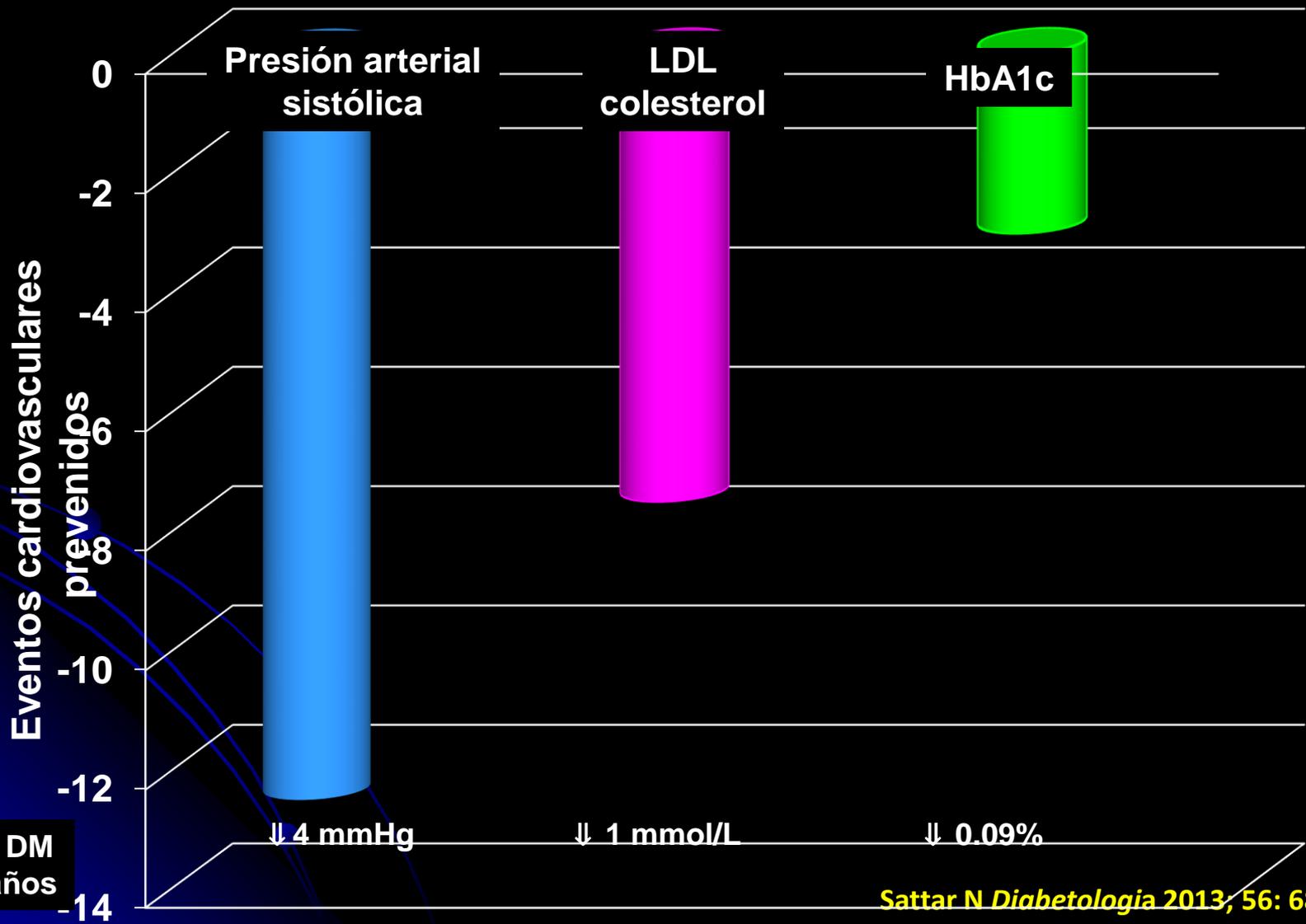


Porcentaje del total calculado en la reducción del riesgo de los eventos cardiovasculares

Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones

Reducción del riesgo cardiovascular : Más allá de la reducción de la glicemia

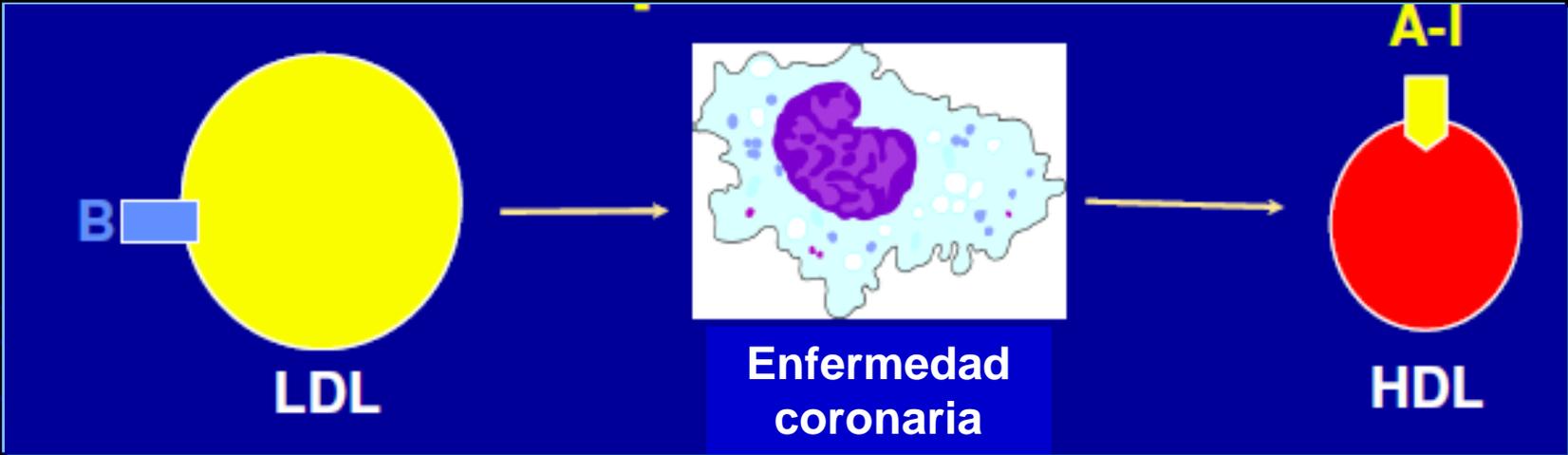


N = 200 DM
TS = 5 años

Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.1.1. **historia**
 - 4.1.2. **historia**
 - 4.1.3. **historia**
 - 4.1.4. **historia**
 - 4.1.5. **historia**
 - 4.1.6. **historia**
 - 4.1.7. **historia**
 - 4.1.8. **historia**
 - 4.1.9. **historia**
 - 4.1.10. **historia**
 - 4.1.11. **historia**
 - 4.1.12. **historia**
 - 4.1.13. **historia**
 - 4.1.14. **historia**
 - 4.1.15. **historia**
 - 4.1.16. **historia**
 - 4.1.17. **historia**
 - 4.1.18. **historia**
 - 4.1.19. **historia**
 - 4.1.20. **historia**
 - 4.1.21. **historia**
 - 4.1.22. **historia**
 - 4.1.23. **historia**
 - 4.1.24. **historia**
 - 4.1.25. **historia**
 - 4.1.26. **historia**
 - 4.1.27. **historia**
 - 4.1.28. **historia**
 - 4.1.29. **historia**
 - 4.1.30. **historia**
 - 4.1.31. **historia**
 - 4.1.32. **historia**
 - 4.1.33. **historia**
 - 4.1.34. **historia**
 - 4.1.35. **historia**
 - 4.1.36. **historia**
 - 4.1.37. **historia**
 - 4.1.38. **historia**
 - 4.1.39. **historia**
 - 4.1.40. **historia**
 - 4.1.41. **historia**
 - 4.1.42. **historia**
 - 4.1.43. **historia**
 - 4.1.44. **historia**
 - 4.1.45. **historia**
 - 4.1.46. **historia**
 - 4.1.47. **historia**
 - 4.1.48. **historia**
 - 4.1.49. **historia**
 - 4.1.50. **historia**
 - 4.1.51. **historia**
 - 4.1.52. **historia**
 - 4.1.53. **historia**
 - 4.1.54. **historia**
 - 4.1.55. **historia**
 - 4.1.56. **historia**
 - 4.1.57. **historia**
 - 4.1.58. **historia**
 - 4.1.59. **historia**
 - 4.1.60. **historia**
 - 4.1.61. **historia**
 - 4.1.62. **historia**
 - 4.1.63. **historia**
 - 4.1.64. **historia**
 - 4.1.65. **historia**
 - 4.1.66. **historia**
 - 4.1.67. **historia**
 - 4.1.68. **historia**
 - 4.1.69. **historia**
 - 4.1.70. **historia**
 - 4.1.71. **historia**
 - 4.1.72. **historia**
 - 4.1.73. **historia**
 - 4.1.74. **historia**
 - 4.1.75. **historia**
 - 4.1.76. **historia**
 - 4.1.77. **historia**
 - 4.1.78. **historia**
 - 4.1.79. **historia**
 - 4.1.80. **historia**
 - 4.1.81. **historia**
 - 4.1.82. **historia**
 - 4.1.83. **historia**
 - 4.1.84. **historia**
 - 4.1.85. **historia**
 - 4.1.86. **historia**
 - 4.1.87. **historia**
 - 4.1.88. **historia**
 - 4.1.89. **historia**
 - 4.1.90. **historia**
 - 4.1.91. **historia**
 - 4.1.92. **historia**
 - 4.1.93. **historia**
 - 4.1.94. **historia**
 - 4.1.95. **historia**
 - 4.1.96. **historia**
 - 4.1.97. **historia**
 - 4.1.98. **historia**
 - 4.1.99. **historia**
 - 4.1.100. **historia**
 - 4.2. Seguridad cardiovascular según familias
5. Conclusiones

Aterosclerosis : lípidos e inflamación

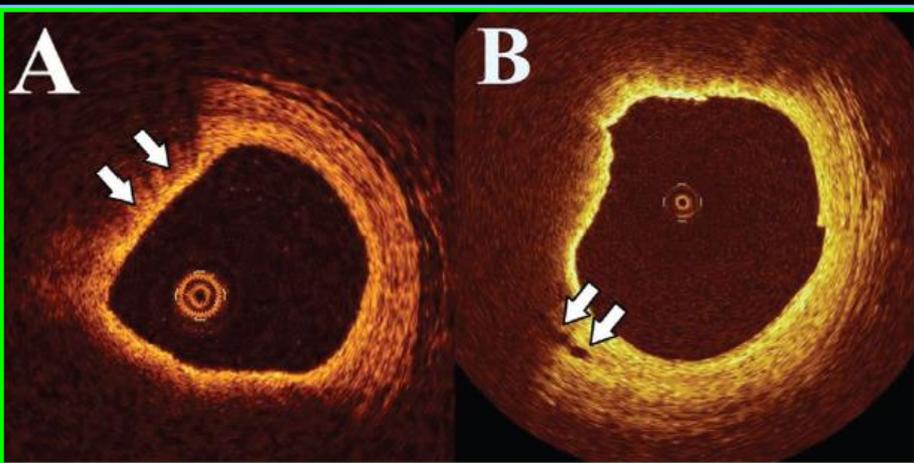


Placa coronaria en DM – SCA

Tomografía x coherencia óptica

N = 298

DM=124 / No DM=174



A infiltración de macrófagos

B microcanales: neovascularización dentro de la placa (orificios negros pequeños de 50-100 μ m)

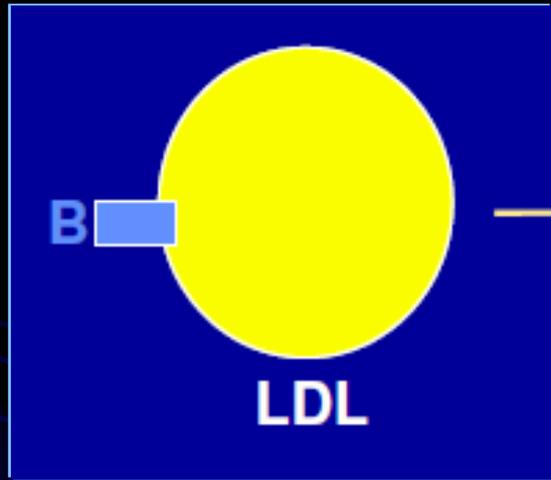
	DM	No DM	p
Grosor de la capa fibrosa, μ m	79 (45)	89 (53)	<0.01
Arco lipídico, °	218.3 (71.1)	195.8 (71,5)	<0.001
Prevalencia de . macrófagos, %	70.7	61.4	0.015
Microcanales, %	45.5	34.9	<0.01
Cristales de colesterol, %	37.1	26.7	<0.01
Carga de la placa, %	68.6 (15.5)	62.9 (16.1)	0.001

DM – placa ateromatosa
 mayor vulnerabilidad y carga
 (eventos isquémicos recurrentes)»

Hou J et al

JACC 2012; Marzo 27: presentación de E355

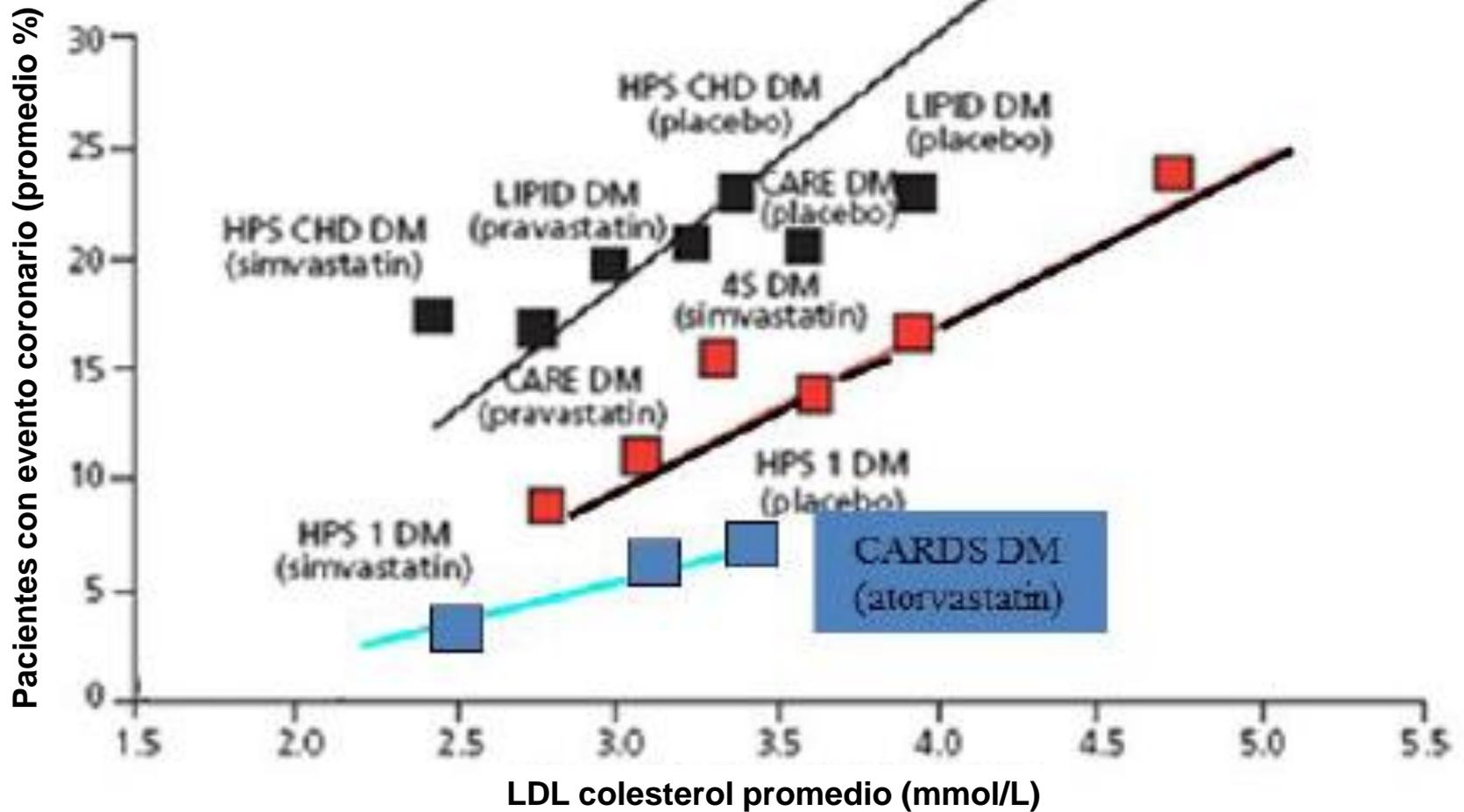
Aterosclerosis : lípidos e inflamación



Diabetes mellitus

Prevención primaria

Prevención secundaria



Meta-análisis en Diabetes mellitus Terapia con estatinas

21%

Eventos vasculares mayores	Eventos (%)			RR (CI)
	Tratamiento	Control		
DM con enfermedad vascular:				
Enfermedad coronaria	755 (29.6%)	898 (34.9%)		0.82 (0.73-0.92)
Otra enfermedad vascular	166 (17.6%)	193 (21.9%)		0.80 (0.61-1.03)
Subtotal	921 (26.3%)	1091 (31.6%)		0.80 (0.74-0.88)
DM sin enfermedad vascular:				
Hipertensión	420 (10.0%)	499 (12.1%)		0.75 (0.61-0.92)
No hipertensión	124 (7.3%)	192 (11.2%)		0.69 (0.55-0.86)
Subtotal	544 (9.2%)	691 (11.8%)		0.73 (0.66-0.82)
Diabetes, total	1465 (15.6%)	1782 (19.2%)		0.79 (0.74-0.84)

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Circulation. published online November 12, 2013;

DM 1 y 2

E = 40 – 75 a
(PP)

LDL = 70-189
mg/dL

40-75 años

Moderada
intensidad

Edad

< 40 o > 75
años

Moderada
intensidad

opcional

Alta intensidad



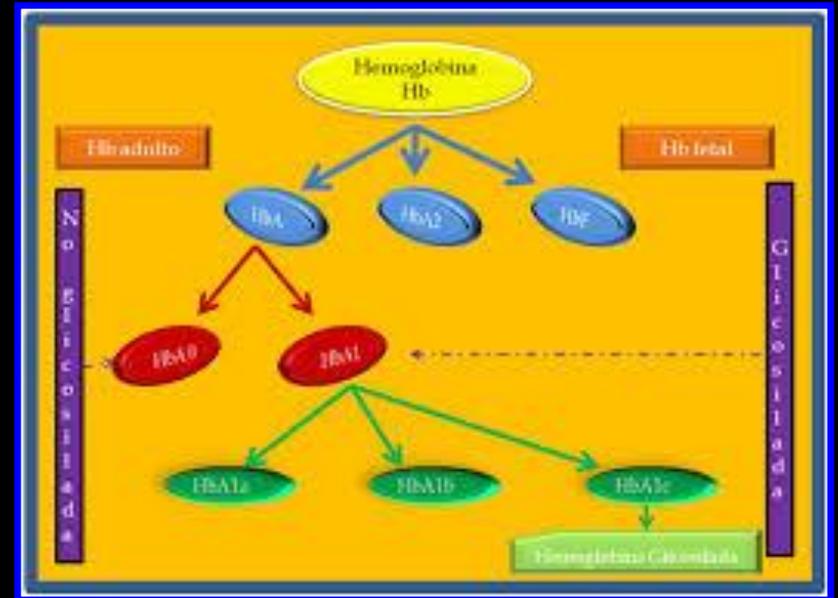
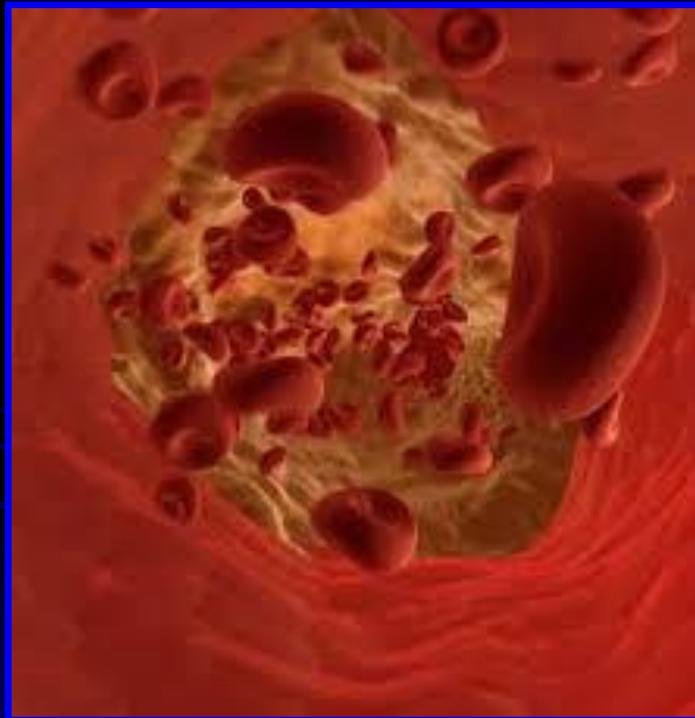
Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2014

Dislipidemia / Manejo de Lípidos

Condición	NdE
Terapia con Estatinas, debe agregarse a los estilos de vida, independiente del nivel basa de lípidos, en: 1. Enfermedad cardiovascular establecida	A
2. Sin ECV, >40 años, ≥1 FR ECV (Hx familiar ECV, HT, tabaco, dislipidemia, proteinuria)	A
Individuos con menor riesgo, considerar Estatinas, si mantiene LDL >100 m/dL, o presenta múltiples FR ECV, a pesar de estilos de vida	C
Individuos sin ECV establecida, meta de LDL es <100 mg/dL (2.6 mmol)	B
Individuos con ECV establecida, meta de LDL es <70 mg/dL (1.8 mmol), estatina a alta dosis	B
Si no se logran las metas, con fármacos y dosis máxima toleradas, una alternativa terapéutica es la reducción de 30% - 40% del nivel basal LDL	B

Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. **Reducción de eventos vasculares en DM**
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. **Glicemia (Hb A1C)**
 - 5.1. **Seguridad cardiovascular según familias históricas**
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones



Estilos de vida : dieta, control de peso, ↑ actividad física

Sin meta de Hb A1c ~ 3 meses

Metformina

Metformina

+

Sulfonilurea

Metformina

+

Tiazolidinediona

Metformina

+

Inhibidor DPP-4

Metformina

+

Agonista receptor GLP-1

Metformina

+

Insulina

Sin meta de Hb A1c ~ 3 meses

Metformina

+

Sulfonilurea

+

TZD

O

I. DPP-4

O

Ag GLP-1

O

Insulina

Metformina

+

TZD

+

SU

O

I. DPP-4

O

Ag GLP-1

O

Insulina

Metformina

+

Inh. DPP-4

+

SU

O

TZD

O

Insulina

Metformina

+

Ag R GLP-1

+

SU

O

TZD

O

Insulina

Metformina

+

Insulina

+

TZD

O

I. DPP-4

O

Ag GLP-1

Sin meta de Hb A1c ~ 3-6 meses

**Insulina
(múltiples dosis diaria)**



GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM

LIFESTYLE MODIFICATION (Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

ENTRY A1c ≥ 7.5%

ENTRY A1c > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-I
- ✓ AG-I
- ⚠ SGLT-2 **
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5%
In 3 months add
second drug
(Dual Therapy)



DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ DPP4-I
 - ⚠ TZD
 - ⚠ ** SGLT-2
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AG-I
 - ⚠ SU/GLN
- MET
or other
first-line
agent

If not at goal in 3
months proceed
to triple therapy



TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ⚠ TZD
 - ⚠ ** SGLT-2
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ DPP4-I
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AG-I
 - ⚠ SU/GLN
- 2ND LINE AGENT
+
- MET
or other
first-line
agent

If not at goal in 3
months proceed
to or Intensify
insulin therapy



NO SYMPTOMS

DUAL
THERAPY
OR
TRIPLE
THERAPY

SYMPTOMS

INSULIN
± OTHER
AGENTS

ADD OR INTENSIFY INSULIN

LEGEND

- ✓ = Few adverse events or possible benefits
- ⚠ = Use with caution

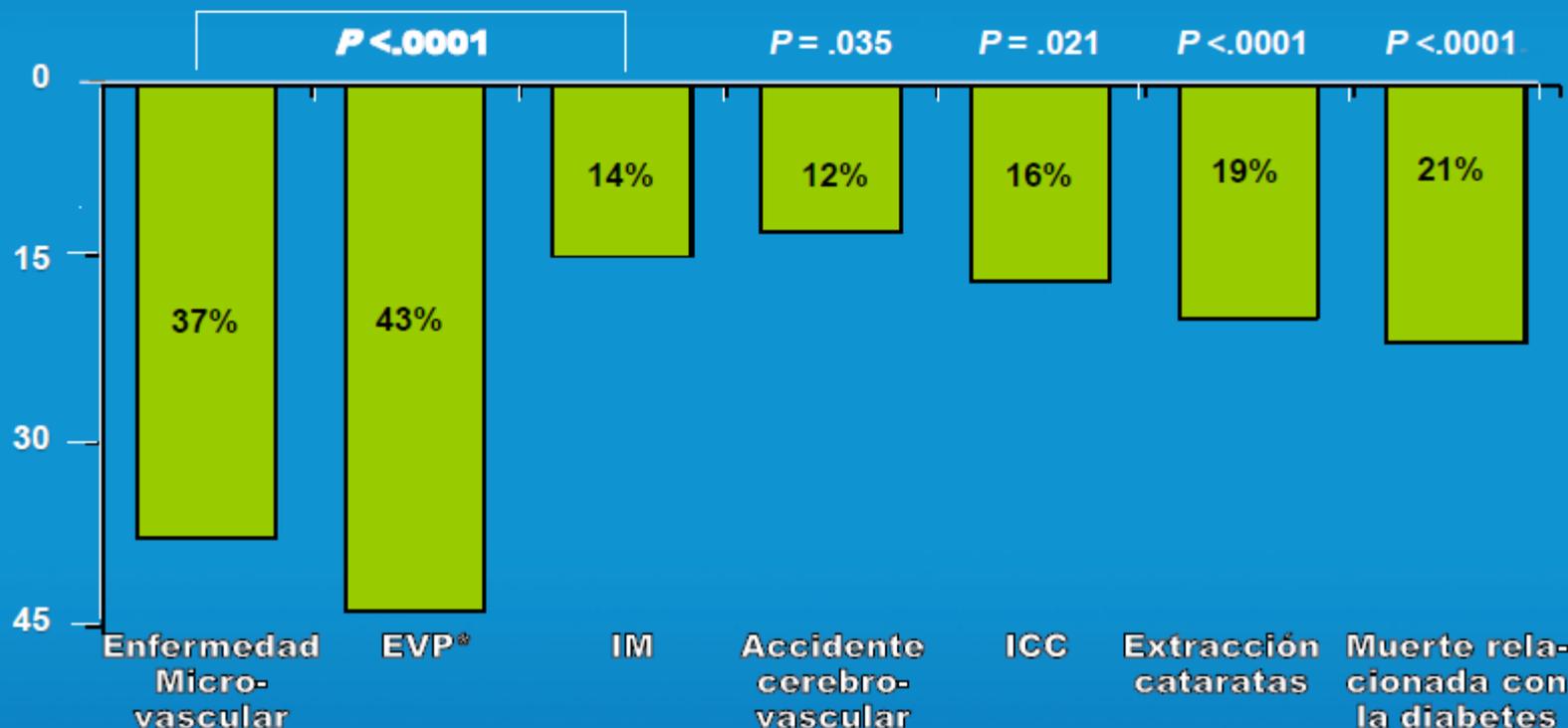
- * Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage
- ** Based upon phase 3 clinical trials data

PROGRESSION OF DISEASE

UKPDS 35*: Reducción significativa del riesgo de complicaciones de la DMT2 con cada 1% de reducción en la HbA_{1c} media †

N = 3642

Reducción del riesgo con 1% de disminución en la HbA_{1c} actualizada



ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; EVP = enfermedad vascular periférica; IM = infarto del miocardio

* Análisis observacional prospectivo de pacientes UKPDS (n = 4585, análisis de incidencia; n = 3642, análisis de riesgo relativo); media 10.0 años de seguimiento

† Relaciones de peligro (95% IC) entre la HbA_{1c} promedio y los puntos finales microvasculares actualizados (retinopatía, nefropatía, y neuropatía), amputación de extremidad inferior o enfermedad vascular periférica mortal, IM, accidente cerebrovascular, ICC, extracción de cataratas y muerte relacionada con la diabetes; la información está ajustada por edad al momento del diagnóstico de diabetes, sexo, grupo étnico, hábito de fumar, presencia de albuminuria, PAS, C-HDL, C-LDL y TG. Adaptado de Stratton IM, et al. *BMJ*. 2000;321:405-412.

Control de glicemia y ↓ enfermedad microvascular

HbA1c < 7%

Glucosa promedio en plasma
150-160 mg/dl

Glicemia ayunas/preprandial
< 130 mg/dl

Glicemia postprandial
< 180 mg/dl

HbA1c	Indicaciones
6.0 – 6.5%	↓ tiempo DM, ↑ expectancia de vida, no ECV significativa No riesgo de hipoglicemia o EA relacionados
7.5 – 8.0%	Historia de hipoglicemia severa, ↓ expectancia de vida, complicaciones avanzadas, comorbilidades extensas, meta difícil de lograr (educación, etc)

Control glicémico intensivo y eventos cardiovasculares

	ACCORD ²	ADVANCE ³	DCCT ⁴	ORIGIN ⁵	UKPDS ⁶	VADT ⁷
Complicaciones microvasculares	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓
Eventos cardiovasculares	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto
Mortalidad	⇑	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto

1. Kendall DM et al
2. Gerstein HC et al
3. Patel A et al
4. DCCT Research Group.
5. Gerstein HC et al
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group
7. Duckworth W et al

- Am J Med. 2010; 123: 374
 N Engl J Med. 2008; 358: 2545-2559
 N Engl J Med. 2008; 358: 2560-2572
 N Engl J Med. 1993; 329: 977-986
 N Engl J Med 2012; 367: 319-328
 Lancet. 1998; 352: 854-865
 N Engl J Med. 2009; 360: 129-139

Control intensivo de glicemia y eventos cardiovasculares

Seguimiento a largo plazo

- Estudio EDIC, seguimiento a 9 años en DCCT, y seguimiento a 10 años en UKPDS mostró correlación entre control intensivo de la glicemia y la disminución de eventos cardiovasculares
- Seguimiento a largo plazo en el ensayo ORIGIN, está en curso

	UKPDS ¹	EDIC ²	ORIGINE ³
Complicaciones microvasculares	↓	↓	En curso
Eventos Cardiovasculares	↓	↓	En curso
Mortalidad	↓	No Efecto	En curso

DCCT= Diabetes Control and Complications Trial; EDIC= Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications ; UKPDS= UK Prospective Diabetes Study; ORIGIN= Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention

1. Nathan DM. et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-2653

2. Holman RR. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589Z

3. Hanefeld M and Bramlage P. *Curr Diab Rep.* 2013 ePub ahead of print DOI 10.1007/s11892-013-0366-z

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

Holman RR et al NEJM 2008; 359: 1577-89

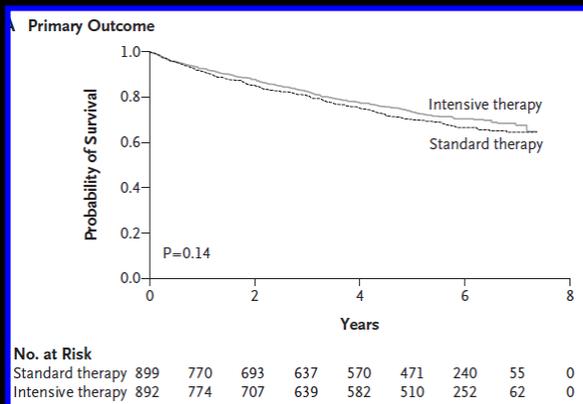
SU/Ins 10 años	PF relac DM	Enf Micro vascular	IM	Muerte cualq causa
	↓ 9% p=0.04	↓ 24% p=0.001	↓ 15% p=0.01	↓ 13% p=0.007
MET/Ins	PF relac DM	IM		Muerte cualq causa
	↓ 21% p=0.01	↓ 33% p=0.005		↓ 27% p=0.002

ORIGINAL ARTICLE

Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes

William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S., Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D., Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D., Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D., Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D., and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D., for the VADT Investigators*

Duckworth W et al NEJM 2009; 360: 129-39



Δ HbA1C ≈ 1.5%
No varió PFPC
(cardiovascular)
TS = 5.6 años

ADVANCE NEJM 2008; 358: 2560-72

Sólo impactó en los desenlaces microvasculares (Nefropatía)

NEJM 2008 Control intensivo de Glicemia dió mayor mortalidad

HbA1C 6.4% vs 7.5% ; HR = 1.22 (1.01-1.46), p=0.04

ADVANCE-ON: Tight BP Control Lingers, Tight HbA1c Doesn't

Marlene Busko
September 22, 2014



ADVANCE-ON

N = 8,494 (11,140)
 TS = 5.4 / 5.6 años (G / PA)
 PA = 137 / 74 mmHg
 HbA1C = 7.3 %

Medicación

- Metformina 58%
- SU (glicazida) 40%
- Otro antiDM 10%
- Insulina 45%
- Estatina 50%
- Aspirina 50%



Riesgo de Mortalidad x cualquier causa o Eventos Macrovasculares mayores

	HR	IC, 95%	p
<u>Brazo Presión Arterial</u>			
Mortalidad x cualquier causa	0.91	0.84 - 0.99	0.03
Eventos macrovasculares mayores	0.88	0.77 - 0.99	0.04
<u>Brazo Glucosa</u>			
Mortalidad x cualquier causa	1.00	0.92 - 1.08	NS
Eventos macrovasculares mayores	1.00	0.92 - 1.08	NS

News & Events

FDA NEWS RELEASE

FOR IMMEDIATE RELEASE

December 17, 2008

Media Inquiries:

Karen Riley, 301-796-4674

Consumer Inquiries:

888-INFO-FDA

FDA Announces New Recommendations on Evaluating Cardiovascular Risk in Drugs Intended to Treat Type 2 Diabetes

The U.S. Food and Drug Administration recommended today that manufacturers developing new drugs and biologics for type 2 diabetes provide evidence that the therapy will not increase the risk of such cardiovascular events as a heart attack. The recommendation is part of a

Para establecer la seguridad de una nueva terapia en DM2; los auspiciadores deben demostrar que el tratamiento no resultará en un incremento inaceptable del riesgo cardiovascular

attack. This is the purpose of today's guidance, which has benefited from the July 2008 recommendation from FDA's Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee.

The guidance, which is effective immediately, defines more robust and adequate design and data collection approaches for Phase 2 and Phase 3 clinical trials than were previously required. Specifically, the guidance recommends that these studies demonstrate that new antidiabetic therapies do not increase cardiovascular risk in comparison with existing therapies — especially when the drugs are used by patients of advanced age or by those with advanced diabetes or renal impairment.

The FDA also recommends that manufacturers have any cardiovascular events in their clinical trials analyzed by committees of outside cardiologists who are unaware of which patients received the tested products and which were on placebo. Based on these evaluations, the FDA can better ensure that product labeling includes comprehensive information on safety and effectiveness. This will enable prescribers and patients to make better-informed decisions on the management of type 2 diabetes.

Diciembre 17, 2008

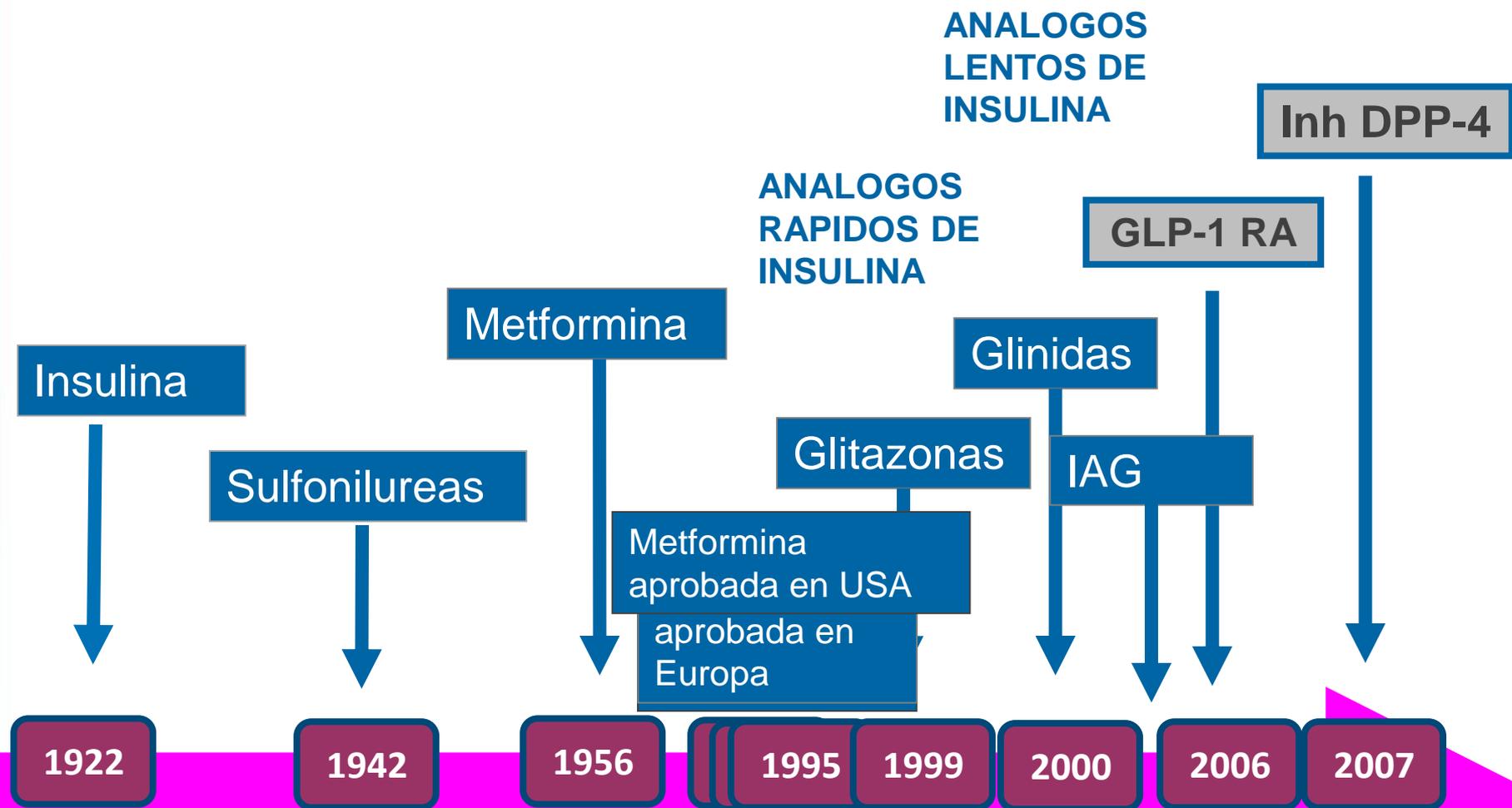


U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. **Terapia antidiabética**
 - 5.1. **Secuencia histórica**
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones

Evolución del tratamiento de la Diabetes tipo 2

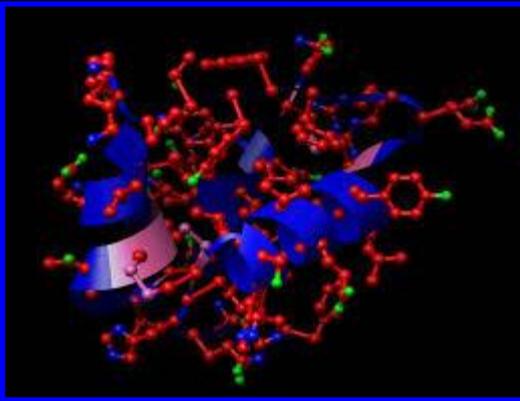


Agenda

1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. **Terapia antidiabética**
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
6. Conclusiones



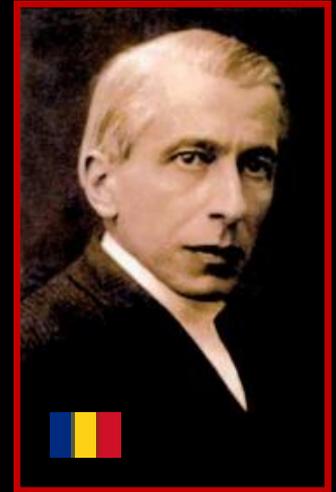
1



Latín “isla”
Hormona polipeptídica
51 aminoácidos
producida x el páncreas
Células β – islotes L

Frederick Grant Banting,
Charles Best,
James Collip,
J.J.R. Macleod
Universidad de Toronto (Canadá)
descubrieron la insulina en 1922

1923 Dr Banting
Premio Nobel de Fisiología o
Medicina



Nicolae Constantin Paulescu
1869- 1931
Descubre Ins en 1921

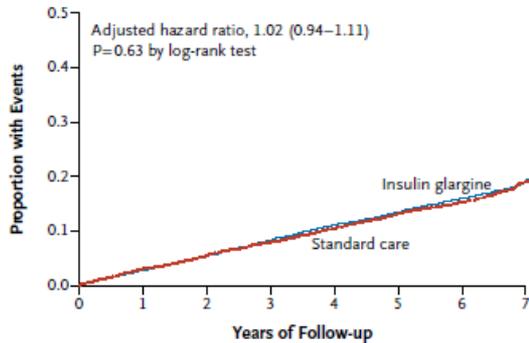


Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators*

N = 12,537 (E = 63.5 a)
TE = 6.2 (5.8-6.7) años
PFP compuesto CV
Insulina-Glargina

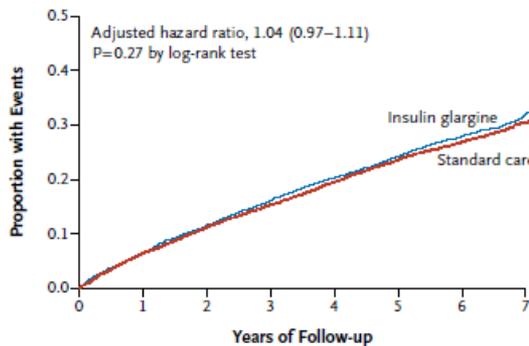
A Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes (Coprimary Outcome)



No. at Risk

	6264	6057	5850	5619	5379	5151	3611	766
Insulin glargine	6264	6057	5850	5619	5379	5151	3611	766
Standard care	6273	6043	5847	5632	5415	5156	3639	800

B Coprimary Outcome plus Revascularization or Hospitalization for Congestive Heart Failure



No. at Risk

	6264	5827	5474	5153	4835	4523	3076	631
Insulin glargine	6264	5827	5474	5153	4835	4523	3076	631
Standard care	6273	5833	5493	5186	4880	4555	3142	663

x 100 persona-años	Insulina	Cuidado usual	Riesgo
PFP compuesto Cardiovascular 1°	2.94	2.85	HR = 1.02 0.94-1.11 p=0.63
PFP compuesto Cardiovascular 2°	5.52	5.28	HR 0 1.04 0.97-1.11 p=0.27
DM de novo a 3 meses N = 1,456 no DM basal	30%	35%	OR = 0.80 0.64-1.00 p=0.05
Hipglicemia severa	1.00	0.31	
Peso, kg	+ 1.6	- 0.5	
Cáncer	1.32	1.32	HR = 1.00 0.88-1.13 p=0.97

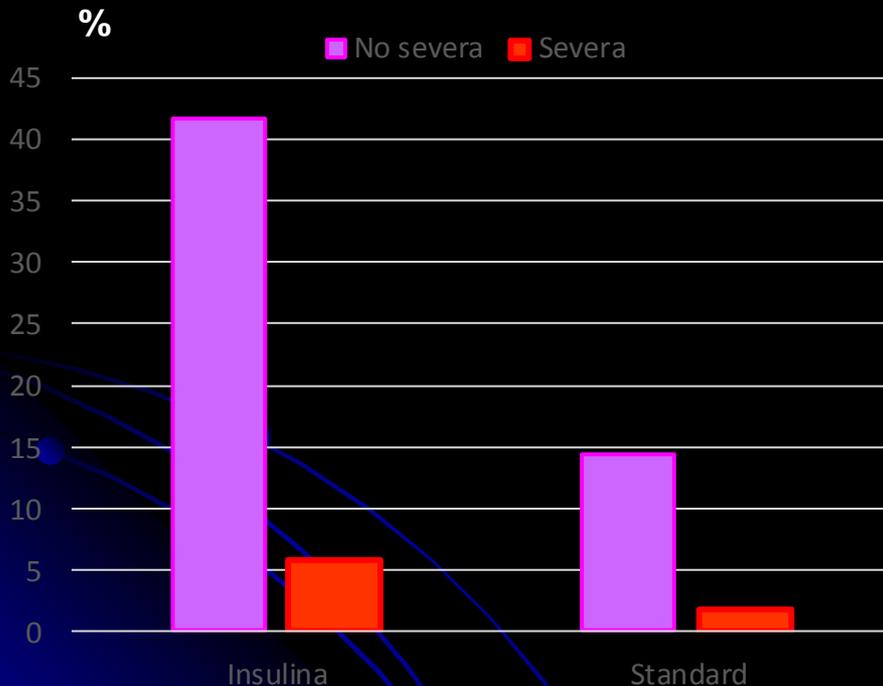
PFPC : IM no fatal, stoke no fatal o muerte x causa CV + revascularización u hospitalización x insuficiencia cardiaca

Desenlaces microvasculares : diabetes de novo, hipoglicemia, peso y cáncer

Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial

The ORIGIN Trial Investigators*†

N = 12,537 TS = 6.2 a (5.8-6.7)
Disglucemia y Alto riesgo CV
Insulina glargina vs Standard
Meta : Glicemia ≤ 95 mg/dL
Hipoglicemia
No severa (≤54 mg/dL) vs Severa (≤36 mg/dL)



	HR	IC, 95%	P
PFP Compuesto	1.58	1.24-2.02	<0.001
Mortalidad	1.74	1.39-2.19	<0.001
Muerte CV	1.71	1.27-2.30	<0.001
Muerte x arritmia	1.77	1.17-2.67	0.007

1. PFP muerte CV, IM no fatal, stroke
2. Mortalidad
3. Mortalidad cardiovascular
4. Muerte x arritmia

Insulin Pump Use Cuts Cardiovascular Deaths Compared With Pens

Lisa Nainggolan

September 17, 2014



Dr. Soffia
Gudbjörnsdottir

Desenlace	Eventos %	Eventos / 1000 p-a	HR	P
Enfermedad coronaria fatal				
Inyección	6.7	10.7	1.0	
Bomba	4.0	6.2	0.82	0.06
Enfermedad cardiovascular fatal / no fatal				
Inyección	8.2	13.1	1.0	
Bomba	5.3	8.3	0.89	0.3
Enfermedad cardiovascular fatal				
Inyección	3.3	5.1	1.0	
Bomba	1.2	1.8	0.56	0.003
Mortalidad total				
Inyección	7.1	11	1.0	
Bomba	3.4	5.3	0.73	0.003
Mortalidad por enfermedad no cardiovascular				
Inyección	3,8	5.9	1.0	
Bomba	2.2	3.5	0.82	0.2

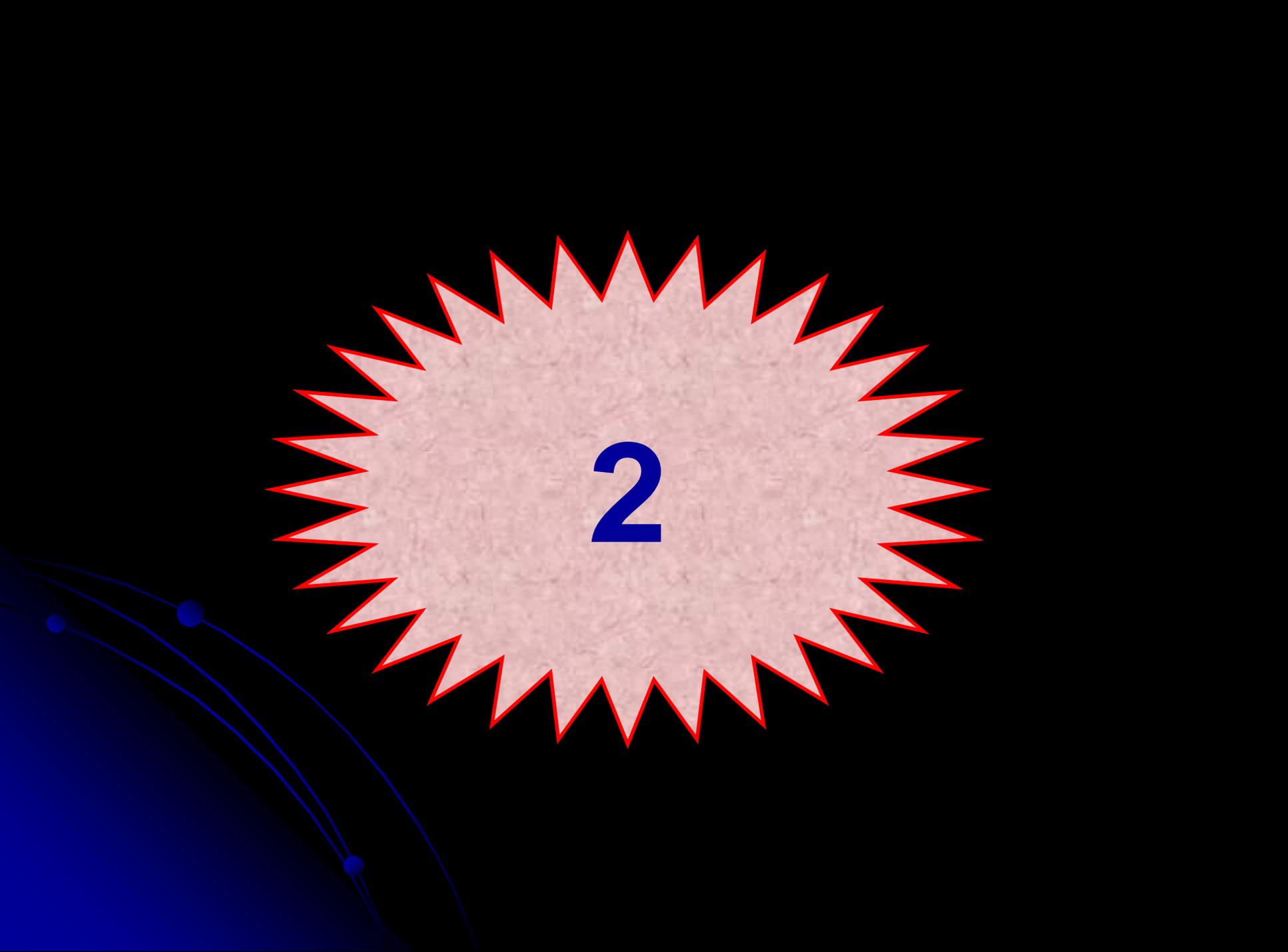
**Estudio observacional (Suecia) DM1
2005 – 2014
N = 2,441 / 15,727 (Bomba vs Inyección)
1 / 4 mujeres // 1 / 5 hombres
50% niños**



Farmacoterapia en DM2 : tópicos de discusión

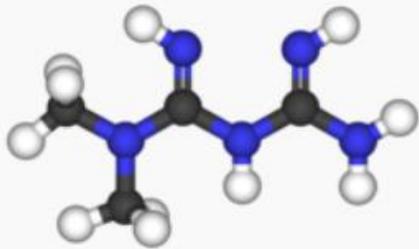
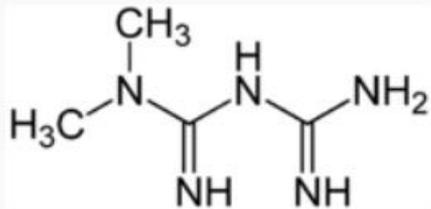
Insulina

Problemas a tener en cuenta	Tópicos para la educación del paciente
<p>Inicio tardío de la terapia con insulina</p> <p>Necesidad de monitoreo de glicemia</p> <p>Dependencia en la Integridad de la preparación de insulina y tiempo de administración en TCSC</p> <p>Hipoglicemia</p> <p>Ganancia de peso (↑)</p> <p>Alternativas: múltiples inyecciones ante falla de la administración “bedtime”</p>	<p>Resistencia a la terapia</p> <p>Balance cuidadoso: riesgos vs beneficios</p> <p>Plan de automonitoreo individualizado (frecuencia, momento del día)</p> <p>Depósito apropiado de insulina</p> <p>Técnica apropiada de inyección</p> <p>Prevención de condiciones potencialmente hipoglicemiantes</p> <p>Reconocimiento precoz de hipoglicemia</p> <p>Autotratamiento de hipoglicemia</p> <p>Terapia de hipoglicemia a través de proxies</p> <p>Estrategias nutricionales para prevenir ganancia de peso y ↓</p> <p>En lugar de Insulina relacionadas con las comidas. agregar Agonista receptor GLP-1 agregar Tiazolidinedionas (TZD) agregar inhibidor SGLT-2</p>



2

Metformina



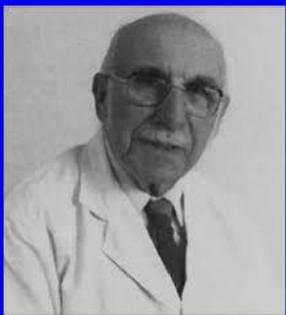
Nombre (IUPAC) sistemático

3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina¹

Metformina (biguanida)

1918, redescubrimiento de aa utilidad de la planta como hipiglicemiante, derivados de Guanidina (mono- (galegina), di- (sintalina), biguanidina)

- ❖ 1922, Werner & Bell, metabolito de sínt. N,N-dimetilguanidina
- ❖ 1929, Skotta y Tschesche, ↓ glicemia en conejos
- ❖ 1950, No ↓ presión arterial y frecuencia cardiaca
- ❖ 1950, García E, (“fluamina”) tratamiento de la gripe
↓ glicemia en humanos sin toxicidad



Jean Sterne (Ho Pitieé-Salpêtriére)
1° en seres humanos como tx DM
 (“glucofago” : comedor de glucosa)
1957 publicaciones respectivas
1972, aprobada en Canadá
1995, aprobada en EEUU



“*Galega officinalis*”

Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Linda L. Humphrey, MD, MPH; Donna E. Sweet, MD; Melissa Starkey, PhD; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*

Recomendaciones

1. Farmacoterapia oral en DM2 si fallan las **modificaciones en el estilo de vida** (dieta, ejercicio, reducción de peso)
2. **Monoterapia con Metformina** como estrategia inicial en la mayoría de los pacientes con DM2
3. **Segundo agente** adicional a Metformina en caso de hiperglicemia persistente luego de 1 y 2

1966-2010
MEDLINE, EMBASE,
COCHRANE

Terapia hipoglicemiante y puntos finales cardiovasculares

Estudio prospectivo : UKPDS

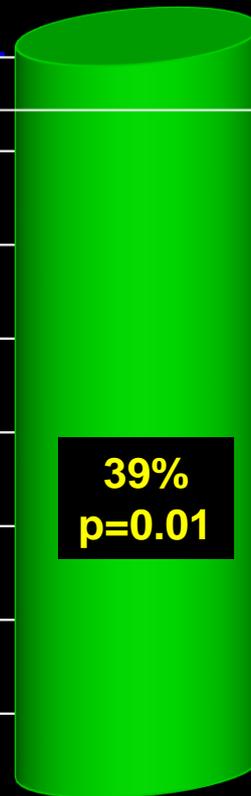
Metformina

Prevención primaria
Subgrupo Sobrepeso
Monoterapia 0

Infarto de miocardio

Muerte por EC

Eventos cardiovasculares, RR %



Metformina
vs SU / Insulina
menos Strokes

UKPDS Lancet 1998; 352: 854-865

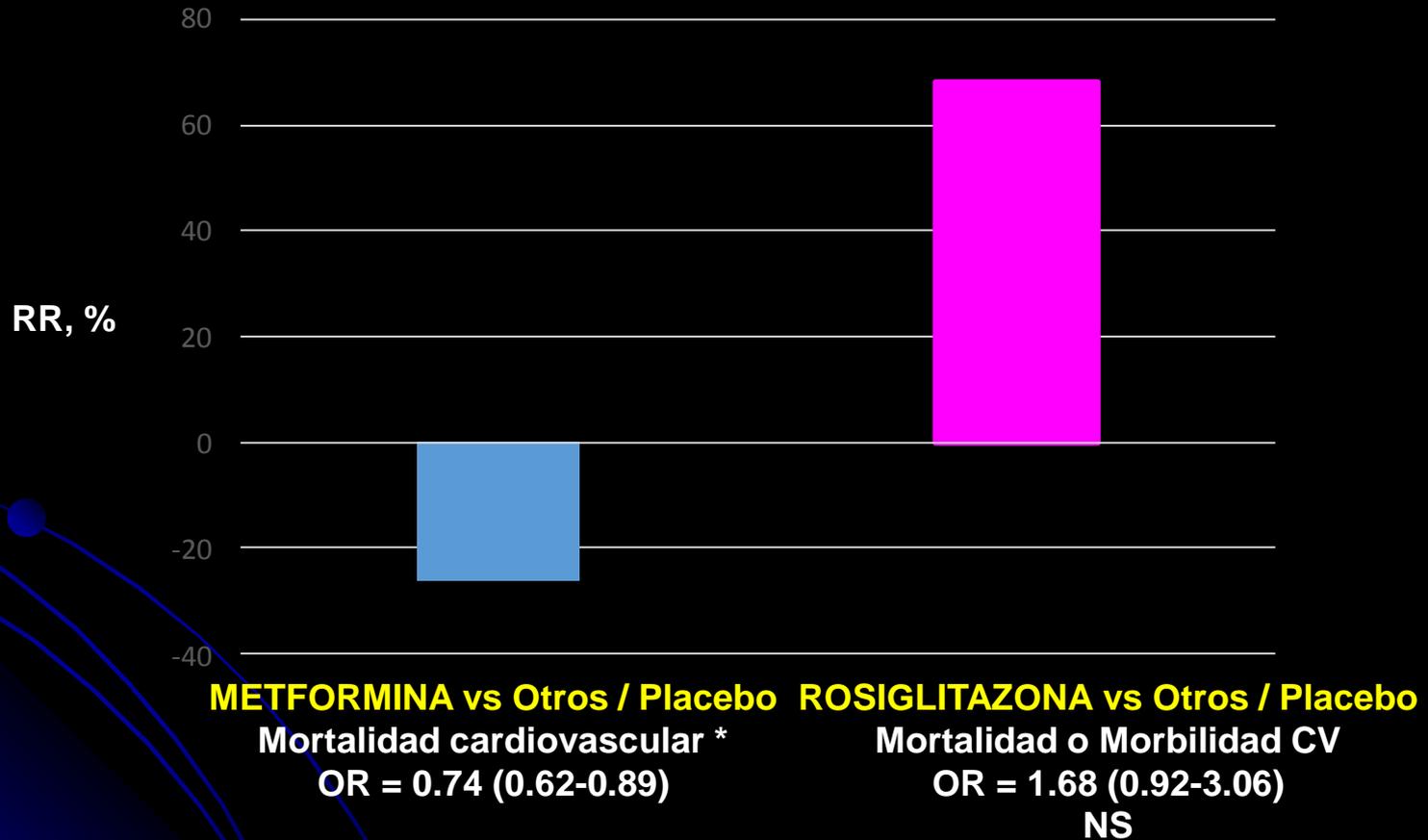
Metformina vs Estilos de vida solamente NNT

Tratamiento x 1 año, para prevenir 1 evento	NNT
Evento relacionado a diabetes	122
Infarto de miocardio	257
Mortalidad por cualquier causa	139

Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications

A Systematic Review

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register
 40 publicaciones de ensayos controlados
 Eventos cardiovasculares : infarto de miocardio y stroke

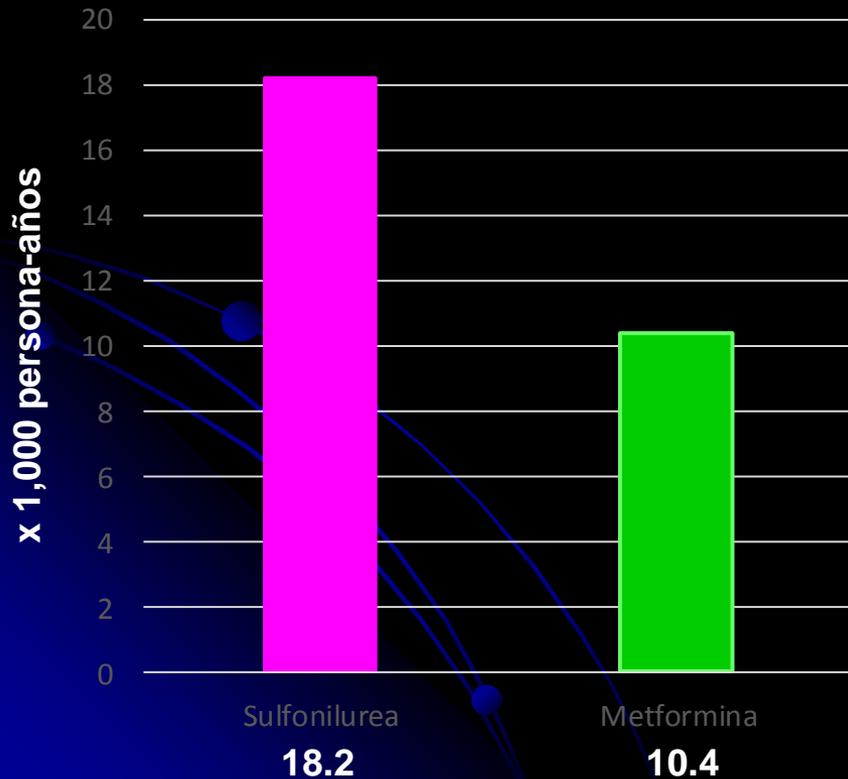


* Morbilidad CV, Mortalidad x toda causa NS

Metformina y Meta-análisis de controversia

<p>Lamanna C et al</p> <p>Diabet Obes Metab 2011; 13 (3); 221-228</p>	<p>Estudios con Ttx \geq 1 año Met vs Placebo / No tx OR = 0.79, 0.64-0.98, p=0.031</p> <p>Met vs otro Hipoglicemiante p = NS</p>
<p>Saenz et al</p> <p>Cochrane Database Syst Rev 2005; 20 (3): CD002966</p>	<p>NS</p>

**Desenlace final compuesto
Hospitalización x IMA o Stroke o Muerte**



**Cohorte retrospectiva
N = 253,690
98,665 MET / 155,025 SUs
Desenlace CV compuesto**

Criterio	HR	IC, 95%
Diferencia ajustada de la tasa de incidencia	2.2	1.4 – 3.0
Más eventos CVs con SUs	1.21	1.13 – 1.30
Gliburide	1.26	1.16 – 1.37
Glipzide	1.15	1.06 – 1.26

SUs sulfonilureas

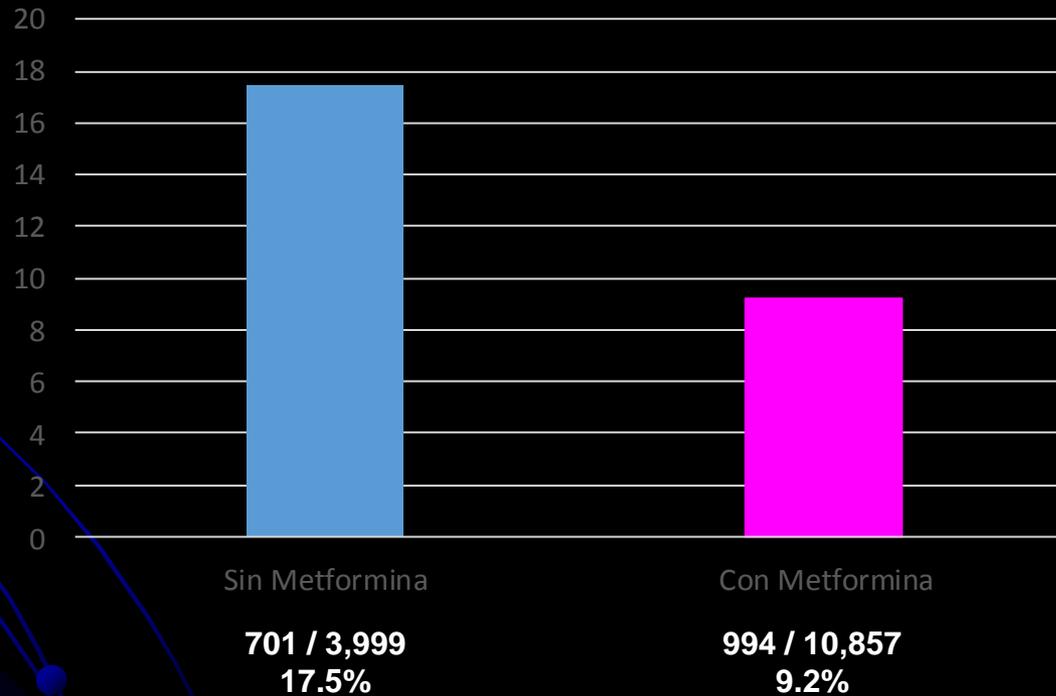
Ajustado a ; historia de ECV, edad, índice de masa corporal, albuminuria

Limitación: mayoría de veteranos hombres blancos

N = 14,856
2 cohortes
TS = 4 años



**Incidencia
de stroke, %**





3

SUs

≈ 60 años
≈ 25% tx de novo

Agentes históricos

Carbutamida
Acetohexamida
Clorpropamida
Tolbutamida

Agentes vigentes

Gliburida (Glibenclamida)
Glicazida
Glipzida
Glimepirida

AGENTE	TIEMPO DE ACCION	ACTMIDAD DE METABOLITOS	EXCRECION
Clorpropamida	Largo	Activos	Renal (>90%)
Glibenclamida	Intermedio-largo	Activos	Biliar (>50%)
Glimepiride	Intermedio	Activos	Renal (>80%)
Glicazida	Intermedio	Inactivos	Renal (>65%)
Glipizide	Corto-intermedio	Inactivos	Renal (>70%)
Tolbutamida	Corto	Inactivos	Renal (100%)

❖ Corto < 12hrs, Intermedio 12 a 24 hrs, Largo > 24hrs

SULFONILUREA 2ª GENERACIÓN	VIDA MEDIA (Hs)	META-BOLITOS ACTIVOS	COMP. (Mg)	DOSIS MÁXIMA
GLIBENCLAMIDA	5 – 10	+	5 mg	20 mg
GLIPIZIDA	2 - 4	-	5 mg	15 mg
GLICLAZIDA	17	-	60 mg	120 mg
GLIMEPIRIDA	24	+	2 - 4 mg	8 mg

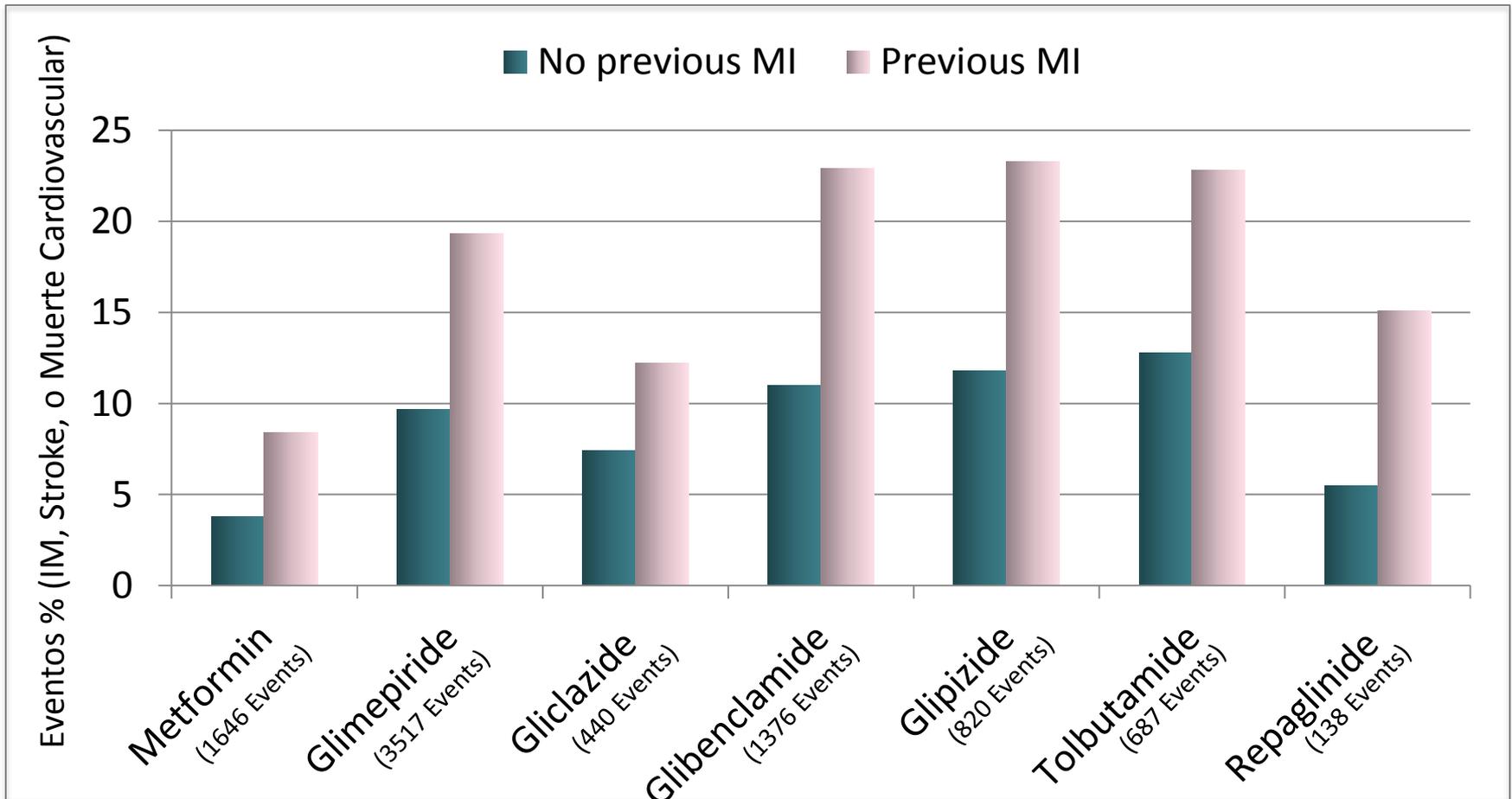
Meta-análisis - 2013

Hipótesis

Proceso protector del
precondicionamiento isquémico
Bloqueo de canales de K

1. Buen diseño
2. No diferencia en Muerte cardiovascular o IM comparado con METF
3. Sin embargo,
 - 3.1. ↑ mortalidad global x toda causa
OR = 1.22 (1.01 – 1.49), p = 0.047
 - 3.2. ↑ stroke
OR = 1.28 (1.03 – 1.60), p = 0.026

Secretagogos de Insulina y Morbilidad Cardiovascular



IM = infarto de miocardio

Combinación : Sulfonilurea + Metformina

Tipo de estudio	Referencia	Hallazgo
Meta-análisis Lamanna et al Rao et al	Diabet Obes Metab 2011 Diabetes Care 2008	↑ Mortalidad cardiovascular ↑ Mortalidad cardiovascular
Observacionales Gulliford et al Sillars et al	Diabet Metab Res Rev 2004 Diabetes Obes Metab 2010	No ↑ Riesgo cardiovascular
Caso control	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010	↓ Riesgo de mortalidad cardiovascular vs SU

Farmacoterapia en DM2 : tópicos de discusión

Sulfonilurea

Problemas a considerar	Tópicos para la educación del paciente
Hipoglicemia	Vigilar las recomendaciones de hipoglicemia con Insulina
Ganancia de peso (↑)	Vigilar las recomendaciones en la ganancia de peso para insulina
Preocupación con respecto a los <u>riesgos cardiovasculares</u>	Discusión balanceada de la evidencia disponible (pro: estudios observacionales, contra: UKPDS, ADVANCE)

Sulfonilureas Recomendaciones

1. En general, opción segura en la mayoría de DM2 (mono/combo)
2. Excepción
angina inestable, IM agudo, intervencionismo electivo
3. Empleo de nuevas generaciones, más selectivos (pej Glimepirida)



4

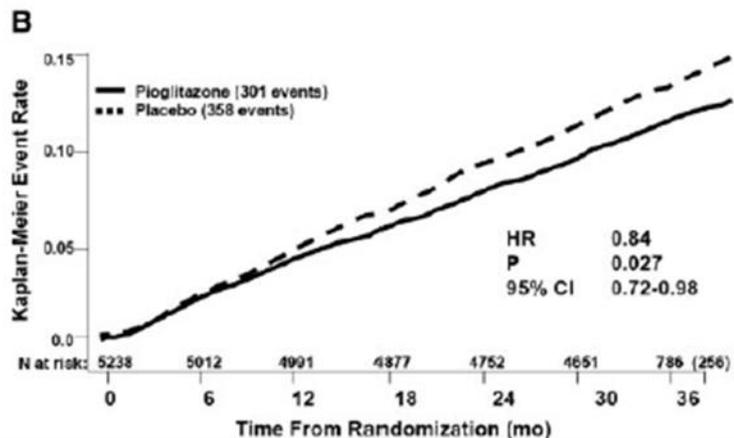
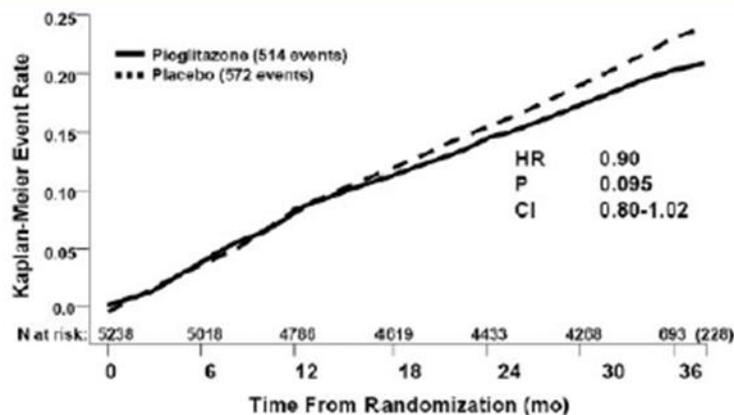
**NNH = 50
IMA
Nissen 2007**

Tiazolidinedionas (TZDS)

Pioglitazona y Eventos cardiovasculares PROactive Study

N = 5,238
DM2
Prevención
secundaria

PFPC : mortalidad x toda causa, IM, stroke, SCA, revascularización coronaria / Mis, amputación MIs



Pioglitazona 45 mg/d vs Placebo x 2.9 años

Eventos : 514 PIO v 572 PBO
HR = 0.90 (0.8-1.02), p=0.095

PF Secundario Compuesto
Mortalidad x toda causa / IM / Stroke

0.84
0.72-0.98
p=0.027

Dormandy JA et al Lancet 2005; 366: 1279-1289

PROactive Study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events)

TZDs e Insuficiencia cardiaca Pioglitazona

1. Meta-análisis de Lincoff (JAMA 2007)
encuentra significativa ↓ riesgo PFPC (≈ PROACTIVE study)
RRA = 1.36%
RRR = 24% , $p = 0.005$
2. Ambos estudios PROACTIVE y Meta-análisis de Lincoff
mostraron ↑ incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca
PROACTIVE = 22%
Lincoff = 33%

Farmacoterapia en DM2 : tópicos de discusión

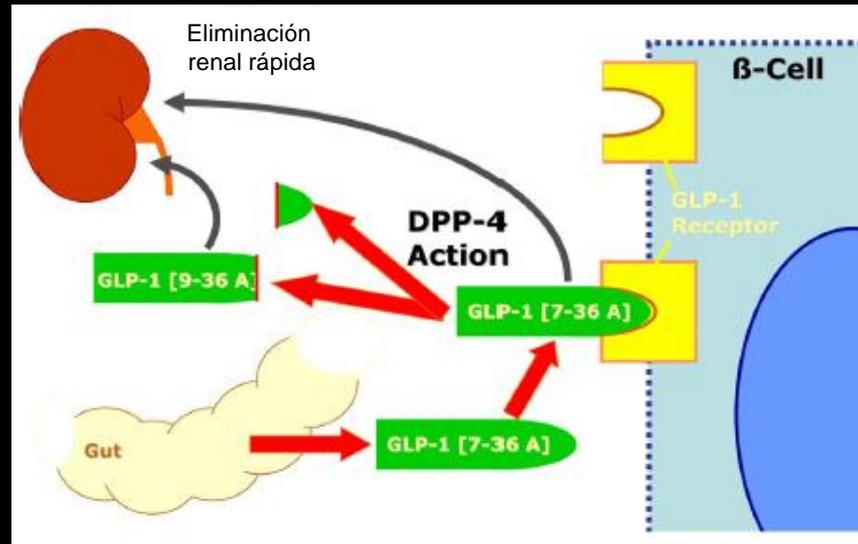
Tiazolidinedionas (TZDS)

Problemas a considerar	Tópicos para la educación del paciente
<p>Ventaja del mejor registro para la durabilidad</p> <p>Ventaja del potencial beneficio cardiovascular</p> <p>Ganancia de peso</p> <p>Riesgo de retención de fluido y efectos adversos relacionados (edema, insuficiencia cardiaca congestiva, anemia)</p> <p>Riesgo ↑ de fracturas</p> <p>Riesgo ↑ de cáncer de vejiga</p>	<p>Discusión del concepto de durabilidad y su importancia para el paciente individual</p> <p>Discusión de desenlaces cardiovasculares con Pioglitazona</p> <p>Vigilar recomendaciones en ganancia de peso para insulina</p> <p>Signos de alarma</p> <p>Medidas de despistaje</p> <p>Dosificación apropiada</p> <p>Discusión de la susceptibilidad individual para las fracturas</p> <p>Medidas preventivas</p> <p>Dosificación apropiada</p> <p>Discusión de esto como un tópico resuelto</p> <p>Información acerca del potencial impacto cuantitativo</p> <p>Medidas de despistaje y vigilancia</p>

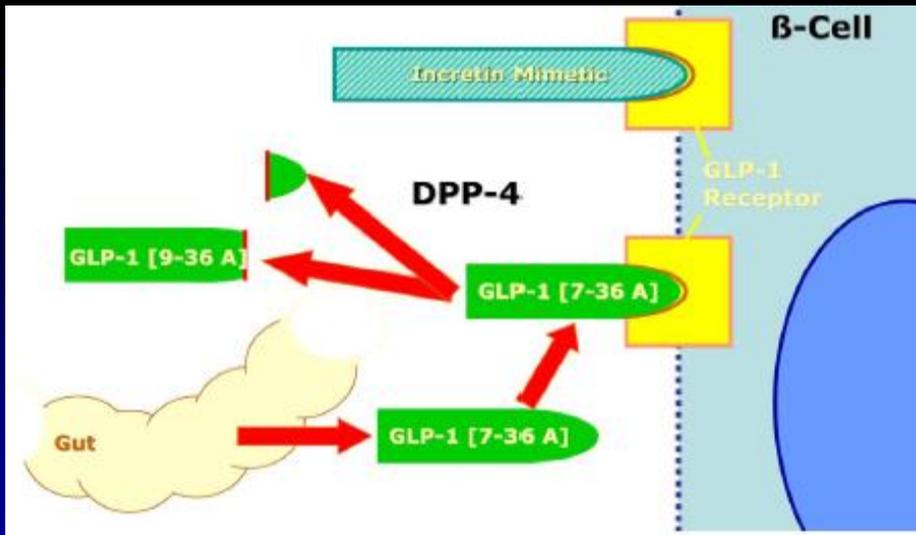


5

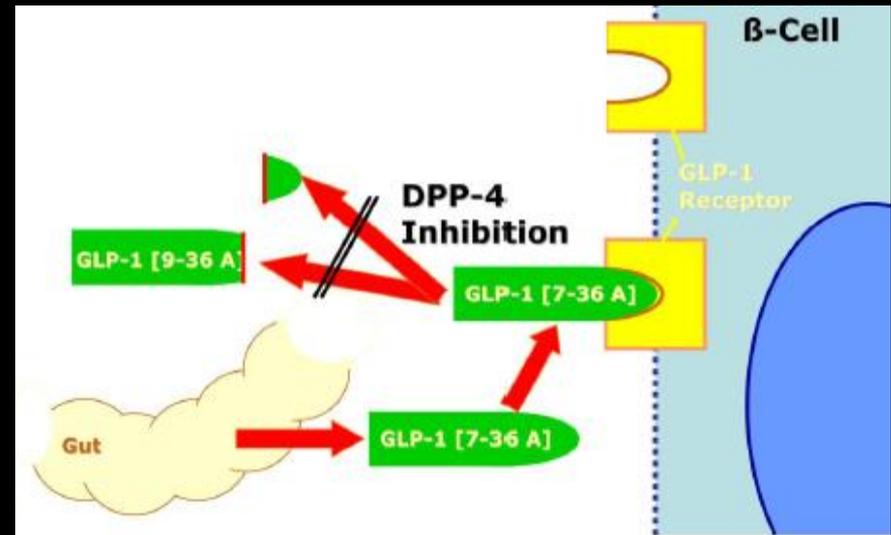
Fisiología



Mimético de Incretina



Inhibición DPP-4



Terapia basada en Incretinas : diferencias

Propiedades / acción	Miméticos de Incretinas	Inhibidores DPP-4
Administración	Subcutáneo	Oral
Niveles de GLP-1 (equivalente)	6X – 10X	2X – 3X
Mecanismo principal de estimulación del receptor GLP-1	Interacción con el receptor en células u órganos blancos	Interacción con receptores en nervios aferentes (SNA)
Otros moduladores	No	GIP, PACAP, otros
Efectos en vaciamiento gástrico	Sí	No
Efectos en apetito	Reducción	Fuertemente influenciado
Efectos en el peso corporal	Pérdida	Neutral
Eventos adversos	Naúseas, vómitos, anticuerpos (exenatida), pancreatitis	Infecciones del tracto respiratorio alto, enzimas hepáticas, reacciones dérmicas

Terapia basada en Incretinas : efectos comparativos

	Miméticos de Incretinas	Inhibidores DPP-4
Secreción de insulina dependiente de glucosa	Sí	Sí
Efecto glucagonostático dependiente de glucosa	Sí	Sí
Reducción de glucosa en ayunas	1.4 – 3.4 mmol/L	1.0 – 1.4 mmol/L
Efecto en glucosa postprandial	Sí	Sí
Efecto en A1C (reducción)	0.8 – 1.8 %	0.5 – 1.1 %
Efecto en la biosíntesis de (pro)insulina	Sí	Sí
Mejoría de la función de célula Beta in vivo (humanos)	Sí	Sí
Efectos cardiovasculares beneficiosos	Probable	Probable

Seguridad cardiovascular con inhibidores DPP-4

	Saxagliptina 2.5 – 100 mg/día	Comparador Placebo o Metformina o Gliburide
N (edad)	3,356 (54 años)	1,251 (54 años)
TS, años	1.12	1.03
Muertes, n (%)	10 (0.3)	12 (1.0)
Muerte cardiovascular, %	0.2	0.8
MACE, n (%)	23 (0.7)	18 (1.4)
ACE, n (%)	38 (1.1)	23 (1.8)

MACE eventos cardiovasculares adversos mayores
ACE eventos cardiovasculares agudos

SAXAG vs PBO/MET/GLIB

8 ensayos clínicos

N = 4,607

TS = 5,051 paciente-años

Grupo SAXAGLIPTINA

1 FR 81%, HT 52%, DISL 44%,

TAB 39%, Ev CV previo 12%



Medline, Embase, Cochrane, &
www.clinicaltrials.gov

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events: a protective effect ?

53 ensayos
ttx \geq 24 semanas
20,312 inh DPP-4
vs
13,569 Comparador

Alogliptina, Dutogliptina, Linagliptina, Saxagliptina
257 MACE en 10 meses
137 inh DPP-4 vs 120 Comparador
Inh DPP-4 vs Placebo
OR = 0.71 , p=0.045

OR
Mantel-Haenszel
Eventos cardiovasculares
adversos mayores (MACE)

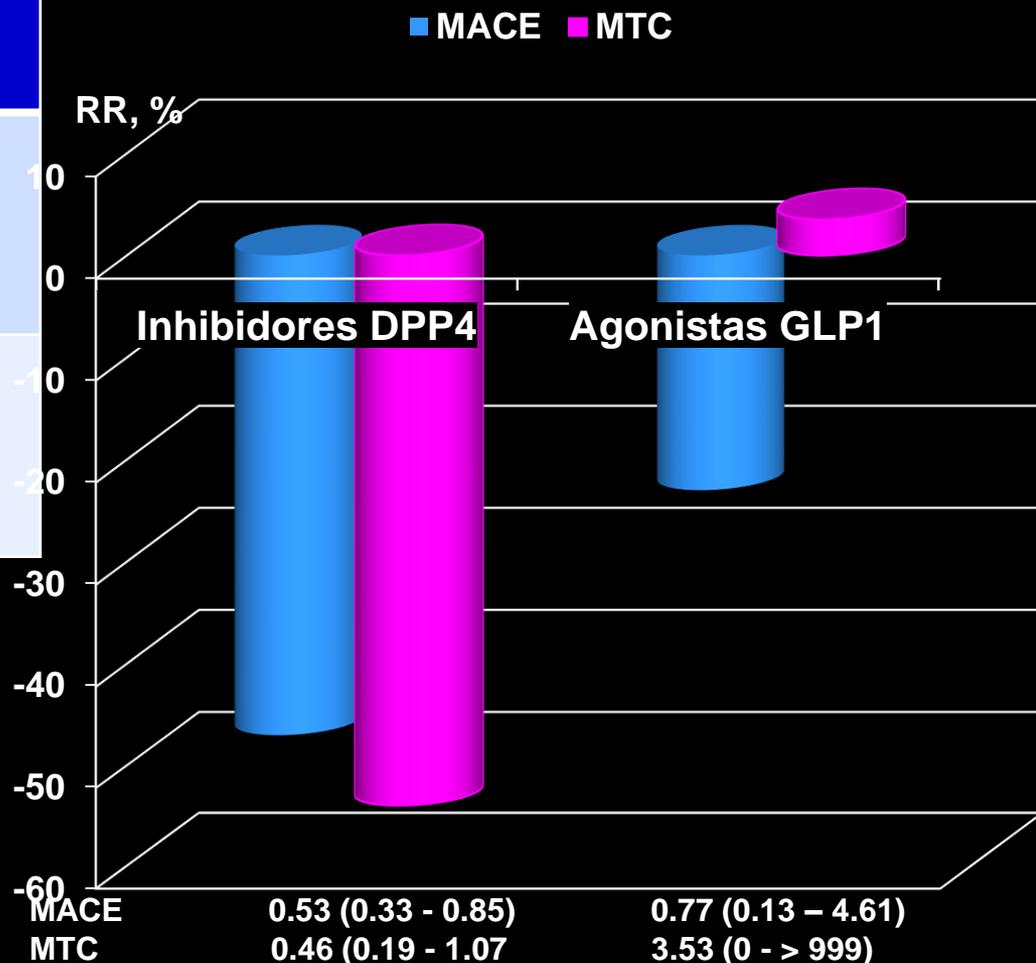
0.689
0.528-0.899
p=0.006

Lamanna C et al European Association for the Study of Diabetes
2011; abs 244 Set 16. Lisboa (Portugal)

Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y Mortalidad por toda (MTC) causa en DM2

Meta-análisis con Inhibidores DPP-4 / Agonistas GLP-1

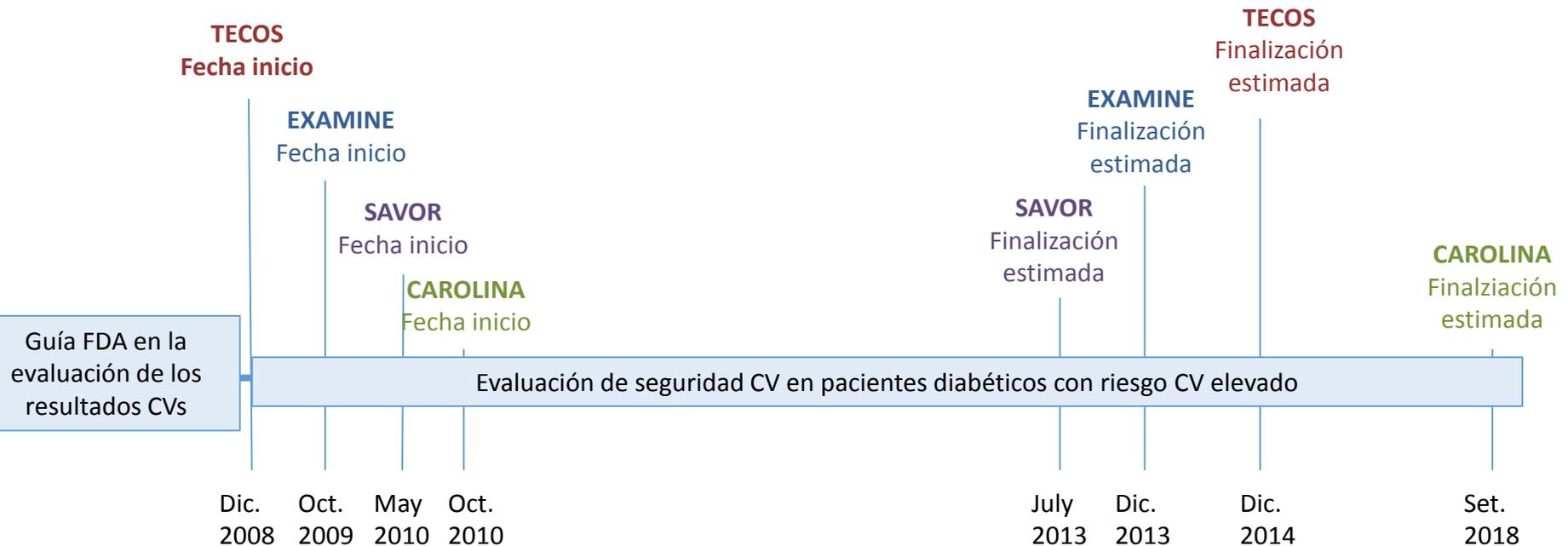
	Inhibidores DPP-4	Agonistas GLP-1
MACE	33 ensayos	9 ensayos
Ensayos / n	107 / 24,341	12 / 3,745
MTC	20 ensayos	3
Ensayos / n	45 / 17,317	3 / 1,404



Medline, Embase
Cochrane
Evento cardiovascular
preespecificado

Ensayos con eventos cardiovasculares e Inhibidores DPP-4

Cronograma



CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; FDA, Federal Drug Administration

TECOS: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00790205; EXAMINE: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00968708;

SAVOR: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01107886; CAROLINA: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01243424

Ensayo	Descripción	Agente	Clase	N	Inicio
TECOS Trial Evaluating Cardiovascular With Sitagliptina	R P-C Sitagliptina DM2 + pobre control	Sitagliptina NCT00790205	DPPIV	14,000	Dic-2008
EXAMINE Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptina in Subjects With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome	MC, DC, R P-C Alogliptina adicional a Tx usual en DM2+SCA	Alogliptina NCT00968708	DPPIV	6,000	Set-2009
SAVOR TIMI-53 Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus	MC, DC, R P-C Saxagliptina en incidencia de Ev Cvs - MM en DM2	Saxagliptina NCT01107886	DPPIV	16,500	Abr-2010
EXSCEL Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial	R, P-C Eventos cardiovasc. con Exenatida 1 vez x sem en DM2	Exenatida NCT01144338	GLP1	12,000	Jun-2010
ELIXA Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide)	R, DC, P-C, grupo paralelo, MC Eventos cardiovasculares con Lixisenatida en DM2 post SCA	Lixisenatida NCT01147250	GLP1	6,000	Jun-2010
LEADER Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results-A Long Term Evaluation	MC internacional , largo plazo, R, DC, P-C Efectos de Liraglutida en eventos cardiovasculares	Liraglutida NCT01179048	GLP1	9,000	Nov-2010

R randomizado, P-C placebo controlado, MC multicéntrico, DC doble ciego
DPPIV dipeptidyl peptidase-IV
GLP1 glucagon-like peptide-1

Plutzky J Circulation 2011; 124: 2285-9

SAVOR

Diabetes tipo 2 documentada

N ≈ 16,500

Enfermedad CV establecida o
Factores de riesgo múltiples

Randomización 1:1 Doble ciego

**Saxagliptina
2.5-5 mg/d**

Dosis basada en TFGe

Placebo

Toda terapia DM x médicos

Duración

guiada x eventos
≈ 5 años

Visitas de seguimiento
cada 6 meses

Visita
Final

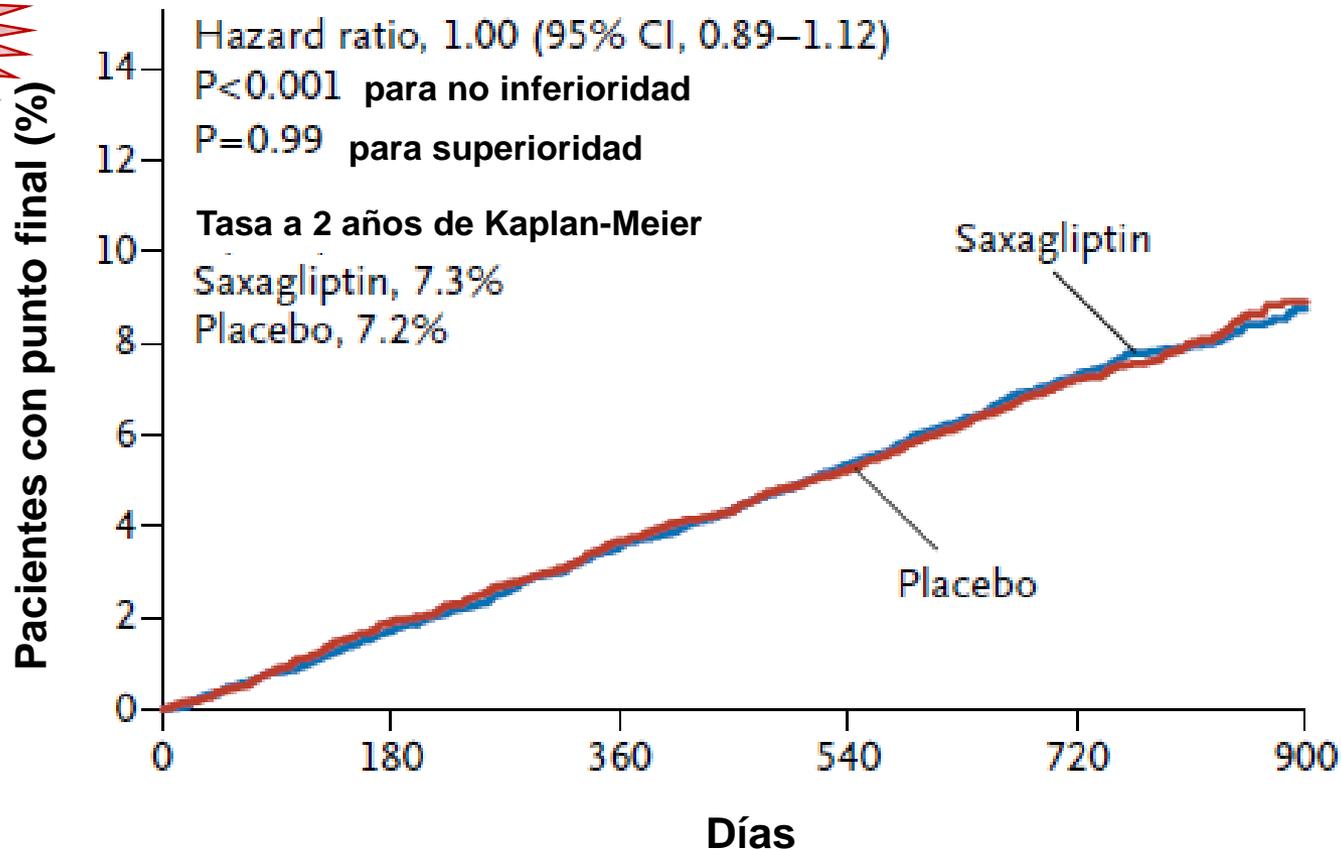
Punto final primario
Muerte CV, IM no fatal
stroke isquémico no fatal

Puntos finales secundarios mayores: muerte CV, IM no fatal, stroke no fatal, u hospitalización x insuficiencia cardiaca, angina inestable, o revascularización coronaria

Am Heart J 2011; 162: 818-825

SAVOR – TIMI 53 : Punto final primario

N = 16,492
 TS = 2.1 a
 (1.8-2.3)



No. en riesgo

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

Componentes de los desenlaces combinados

Criterios de eficacia	Saxagliptina n (%)* (N = 8280)	Placebo n (%)* (N = 8212)	HR (IC 95%)	Valor P
Muerte CV	269 (3,2)	260 (2,9)	1,03 (0,87–1,22)	0,72
IM	265 (3,2)	278 (3,4)	0,95 (0,80–1,12)	0,52
Ataque isquémico	157 (1,9)	141 (1,7)	1,11 (0,88–1,39)	0,38
Hosp. por UA	97 (1,2)	81 (1,0)	1,19 (0,89–1,60)	0,24
Hosp. por HF	289 (3,5)	228 (2,8)	1,27 (1,07–1,51)	0,007
Hosp. por revasc. coronaria	423 (5,2)	459 (5,6)	0,91 (0,80–1,04)	0,18

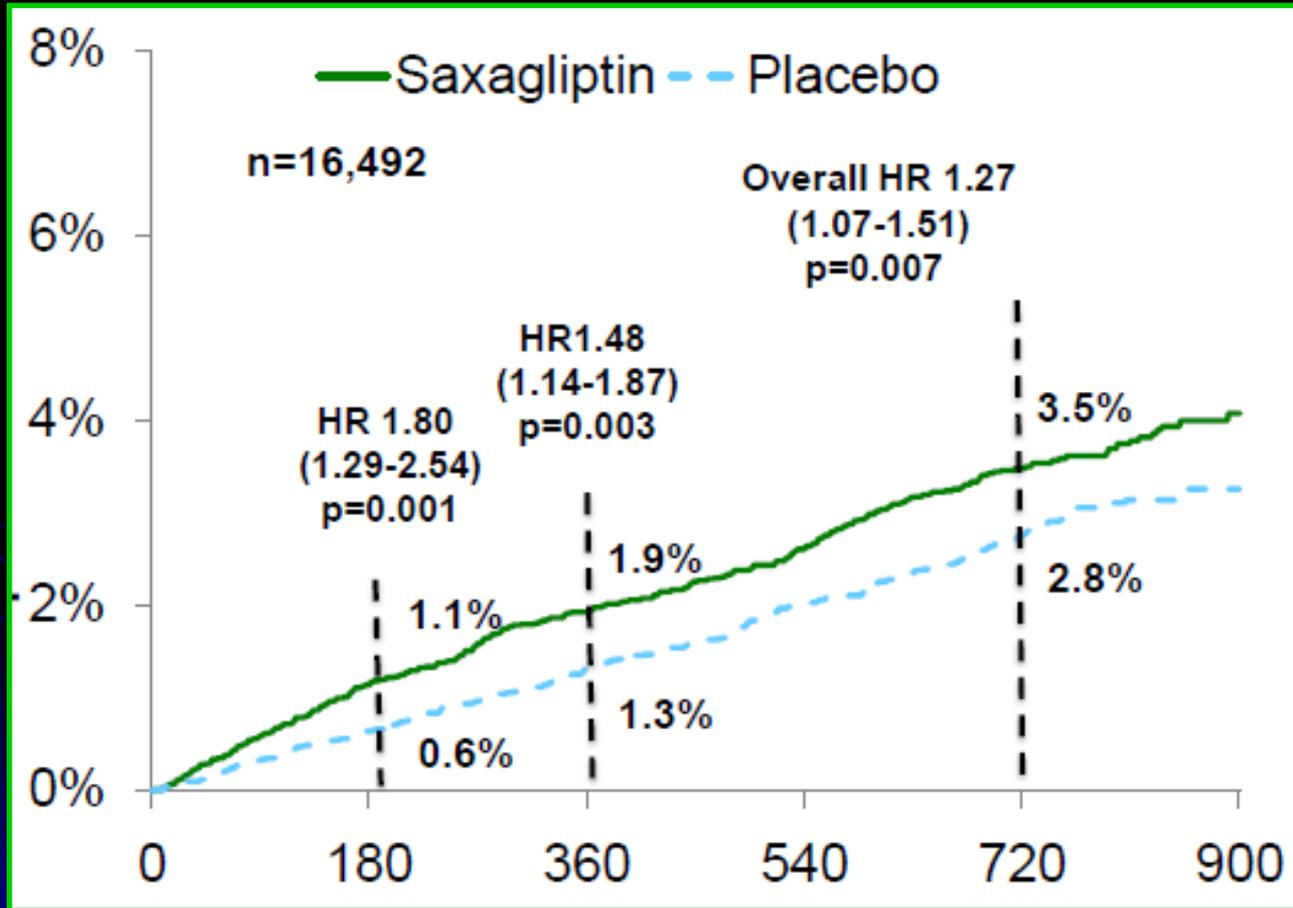
Hosp. Hospitalización, Revasc. Revascularización
 * índices de eventos x Kaplan Meier luego de 2 años

Scirica BM et al NEJM 2013 (Setiembre 2)

SAVOR – TIMI 53

Riesgo de Hospitalización por Insuficiencia cardiaca

Hospitalización x Insuficiencia cardiaca



RR = 27%
RA = 0.7%

2% anual

En especial durante los 6 primeros meses

Días

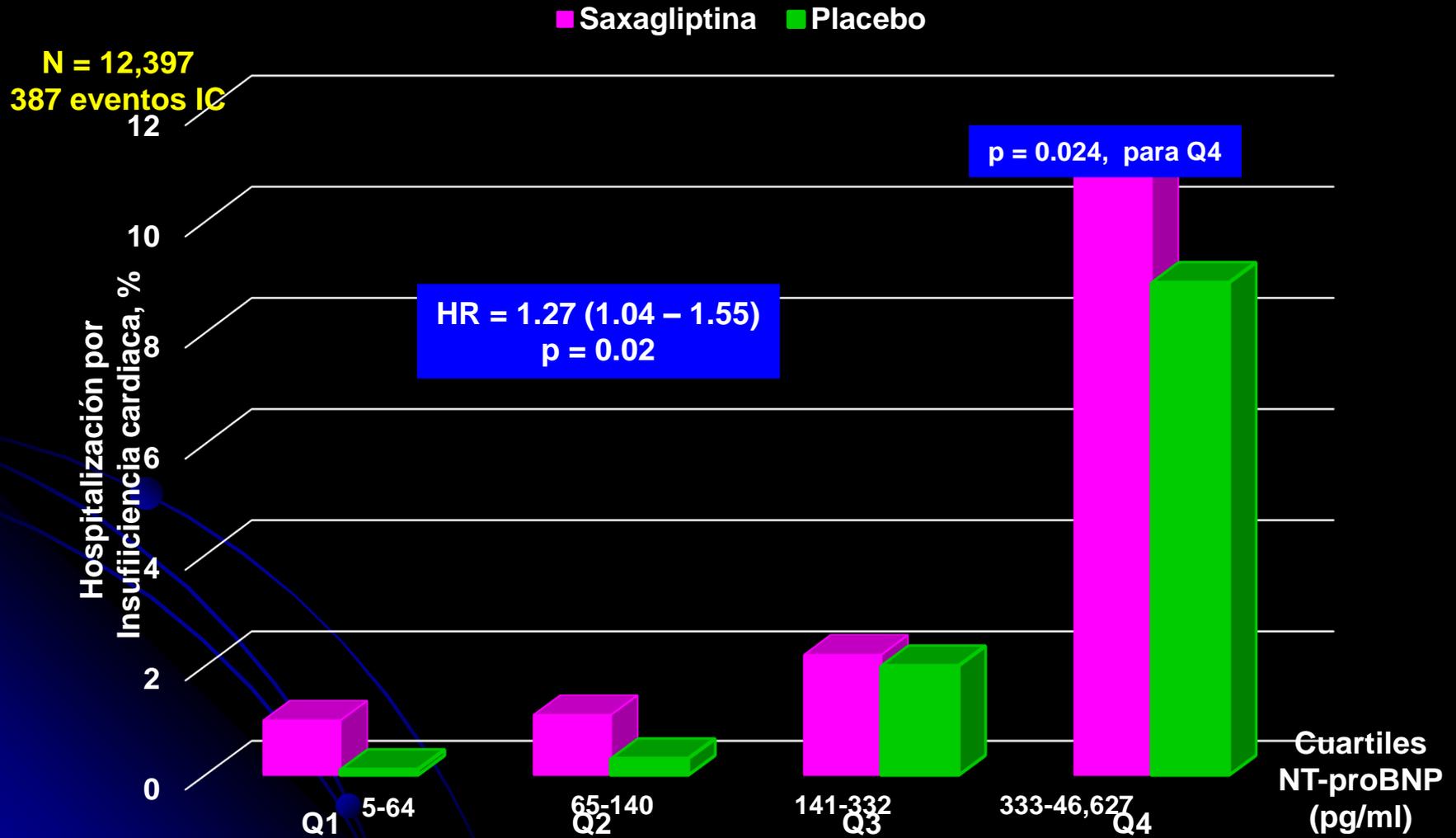
SAVOR – TIMI 53

Riesgo de Hospitalización por Insuficiencia cardiaca Variables clínicas de correlación

	Chi-cuadrado	HR ajustado	IC 95%		Valor p
Insuficiencia cardiaca previa	240.6	4.17	3.48	4.99	< 0.001
TFGe < 50 ml/min	82.2	2.39	1.98	2.88	< 0.001
Tasa A/C > 30 mg/g	68.2	2.18	1.81	2.63	< 0.001
Edad > 75 años	21.3	1.61	1.31	1.97	< 0.001
Enfermedad CV establecida	12.0	1.77	1.28	2.44	< 0.001
IM previo	11.1	1.37	1.14	1.65	< 0.001
Femenino	8.1	0.75	0.62	0.92	0.0044
No hispano	7.2	1.43	1.1	1.85	0.0072
Dislipidemia	6.2	1.32	1.06	1.63	0.013

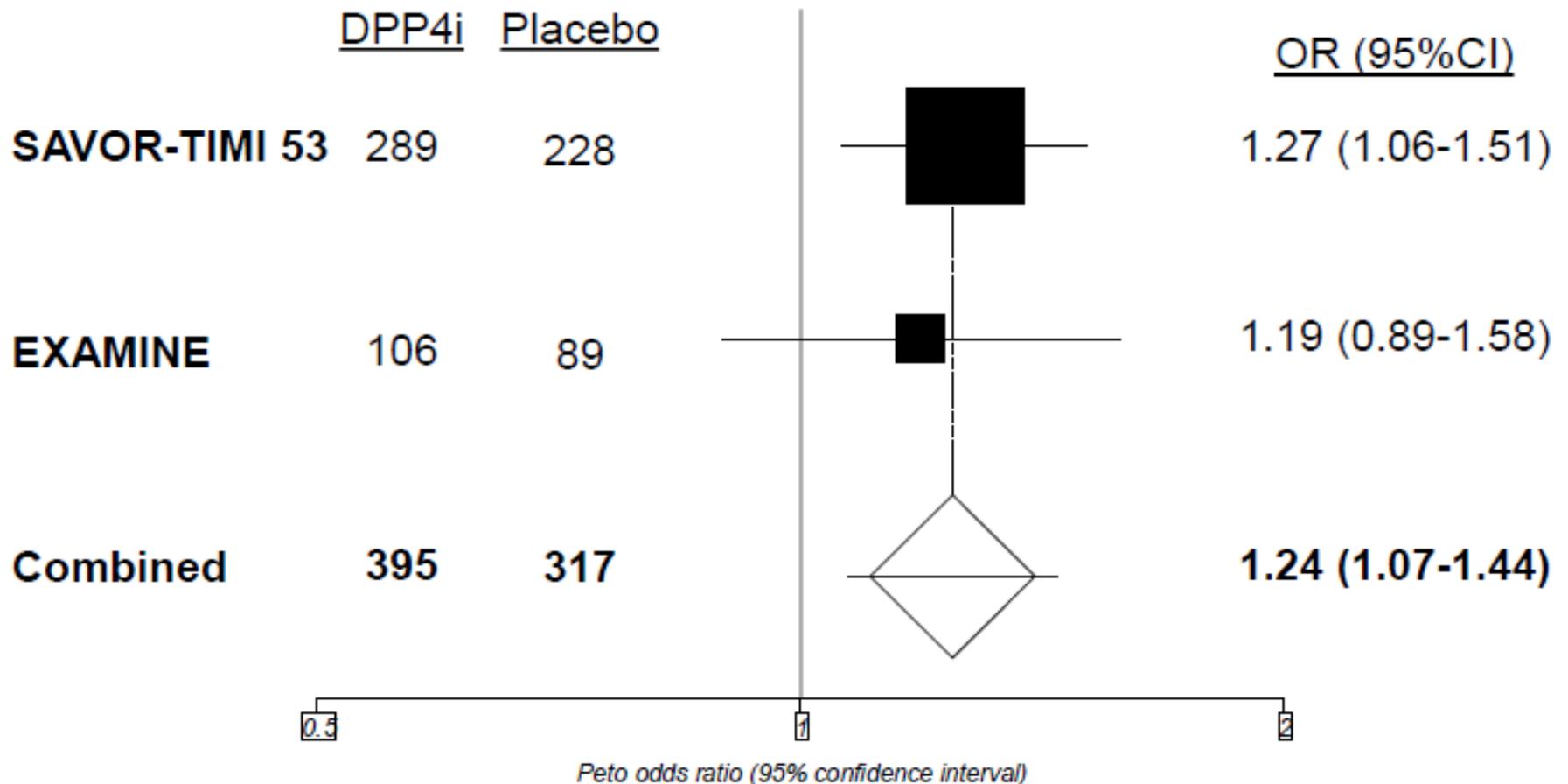
SAVOR – TIMI 53

Hospitalización por Insuficiencia cardiaca NT-pro BNP basal

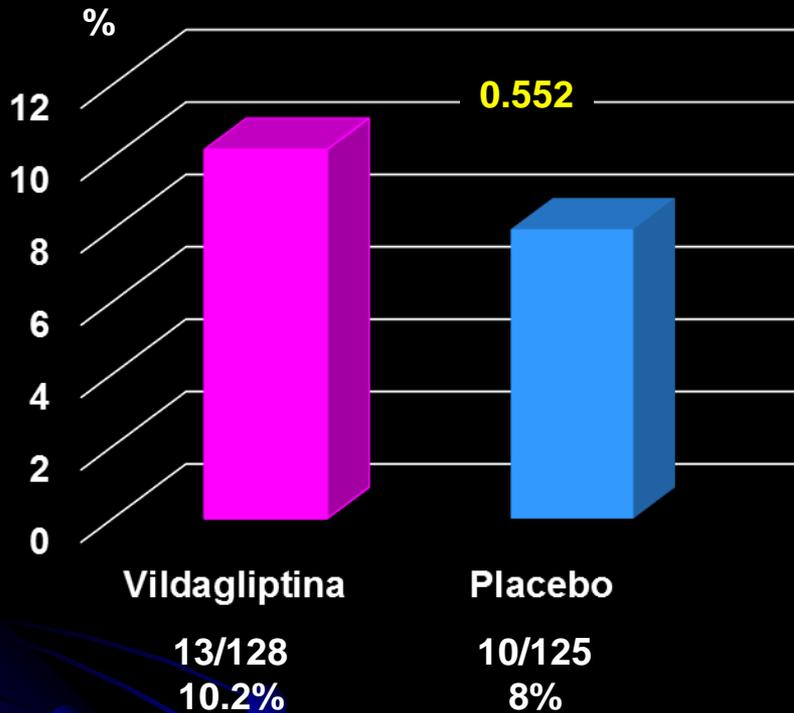


SAVOR – TIMI 53

Riesgo de Hospitalización por Insuficiencia cardiaca Meta-análisis



Riesgo de Insuficiencia cardiaca e Inhibidores DPP-4



Kothny et al VIVIDD ADA 2014 (Junio 24)
San Francisco

ICE / ENDO 2014 (Julio 1), Chicago

Medscape Medical News from
Joint Meeting of the International Society of Endocrinology and the Endocrine Society: ICE/ENDO 2014

Medscape Medical News > Conference News

Conflicting Data on Sitagliptin and Heart Failure in Diabetes

Lisa Nainggolan
July 01, 2014

1. Kannan et al
Estudio retrospectivo
N = 13,185 DM2 (>18 a)
TS = 4 años
HR = 1.104 (1.04-1.17)
p=0.001
2. Goldfine et al
Cohorte "mundo real"
No mayor riesgo CV (ICC)

DM2
 20 ERC, N=9,156 Saxa
 (mono o combo)
 11 ERC, Saxa + Metformina
 MACE adjudicados
 (Muerte CV, IM, Stroke)

Descripción		IC, 95%
IRR MACE , 20 estudios	0.74	0.45 – 1.25
HR Cox prop, MACE, 20 estudios	0.75	0.46 – 1.21
IRR MACE, 11 estudios (Saxa + Metf)	0.93	0.44 – 1.99
IRR para insuficiencia cardiaca, 20 estudios	0.55	0,27 – 1.12

IRR IR ratios, saxagliptina / control
 IR eventos / 100 pacientes-año

Farmacoterapia en DM2 : tópicos de discusión

Terapia basada en Incretinas

Problemas a considerar

Naúseas, vómitos, diarrea
(sólo con agonistas del receptor GLP-1)

Reacciones en el lugar de la inyección y nódulos
(sólo con agonistas del receptor GLP-1)

**Riesgo ↑ para la hospitalización por insuficiencia
cardíaca (¿?)**

Riesgo ↑ de pancreatitis aguda (¿?)

Riesgo ↑ de carcinoma tiroideo medular

Tópicos para la educación del paciente

Naturaleza rara y transitoria

Posibilidad de que los fármacos necesarios
pudieran retirarse en una minoría de pacientes
Farmacoterapia potencial de los efectos colaterales
Información acerca de la naturaleza del efecto
colateral (respuestas inmunológicas
potencialmente relacionadas a la formación
de anticuerpo)

Posibilidad de que los episodios repetidos puedan
sugerir la necesidad de discontinuar esta terapia

Información en el reconocimiento de los **síntomas**
Significancia clínica de los hallazgos que son
subestimados

Precaución en **aquellos en alto riesgo**

Discusión de esto como un tópico no resuelto
Signos y síntomas tempranos de pancreatitis,
advertencia de la conducta en tal caso (vigilar
la advertencia médica, discontinuar terapia)

Advertencia sobre terapia alternativa en el caso de
episodios pasados de pancreatitis

Información sobre la infrecuencia y una entidad rara
Advertencia de una terapia alternativa en el caso de
historia familiar o personal o antecedente genético



6

Inhibidores α -glucosidasa

1. Acarbosa y Miglitol
2. Inhibición competitiva de absorción de HC
3. \downarrow glicemia post-prandial
4. Segunda línea, efecto modesto

Acarbosa vs Placebo

\downarrow IM

RRA = 2.41%
RRR = 89%
NNT = 207 x año

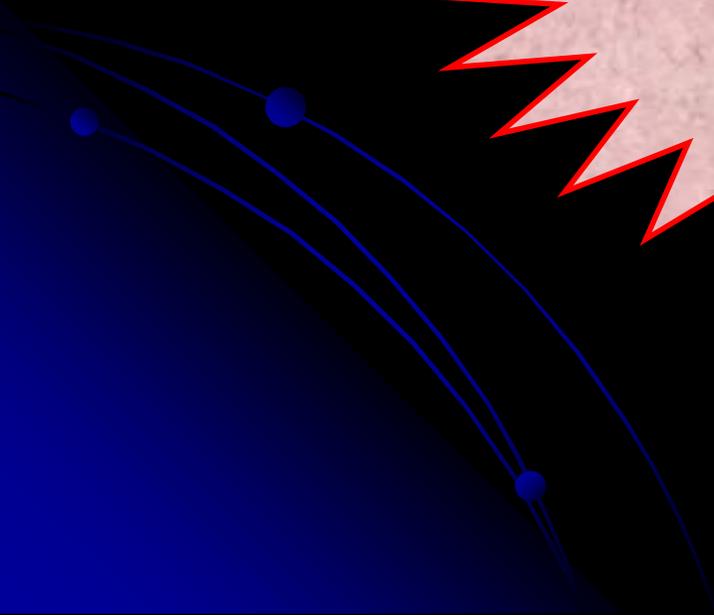
\downarrow Eventos CVs

RRA = 2.5%
RRR = 47%
NNT = 135 x año

Inhibidores α -glucosidasa

Meta-análisis : 7 estudios con Acarbosa vs Placebo

Riesgo	RRA	RR	p
Infarto de miocardio	↓ 1.32%	↓ 65%	0.0120
Cualquier evento cardiovascular	↓ 3.3%	↓ 35%	0.0061



Metiglitinidas

1. Nateglinida y Repaglinida
2. Acción similar a SUs, unión al mismo receptor
3. Acción glucosa dependiente y de corta duración
4. Util en hiperglicemia significativa postprandial

1 sólo estudio con desenlace CV
Nateglinida
No diferencia en la incidencia de
Stroke



8

Inhibidores cotransportador-2 Sodio Glucosa SGLT-2

1. Grupo más nuevo: Canagliflozina y Dapagliflozina
2. Inducción de excreción urinaria de glucosa (x inhibición directa de reabsorción)
3. Descenso 0.5 – 1 % HbA1C

Acciones sobre FRCV

1. ↓ Peso 2 -4 %
2. ↓ PAS ≈ 5 mmHg
3. ↓ PAD ≈ 2 mmHg
4. ↑ HDL-C ≈ 6%

Meta-análisis 25 estudios
No ↑ eventos cardiovasculares

Pendientes
CANVAS trial
DECLARE-TIMI

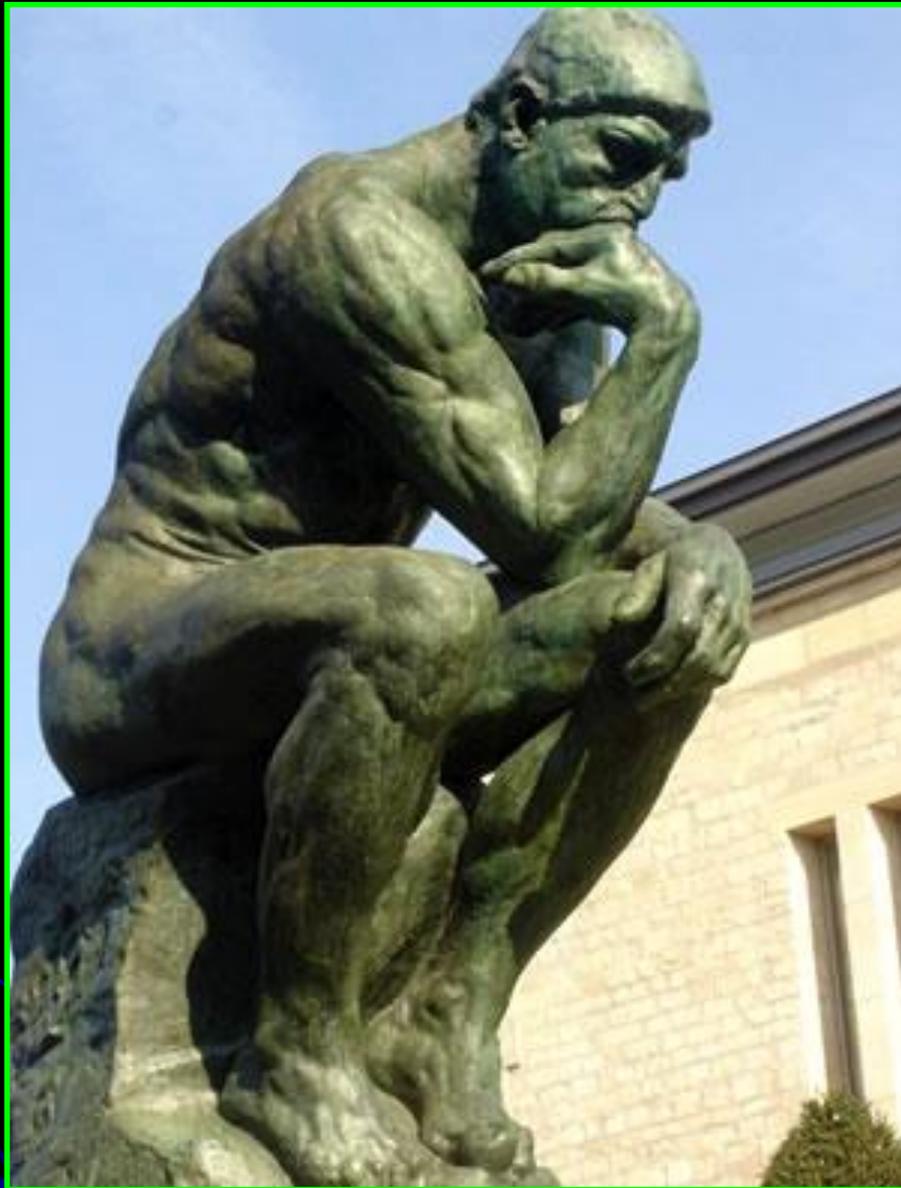
Farmacoterapia en DM2 : tópicos de discusión

Inhibidores de SGLT-2

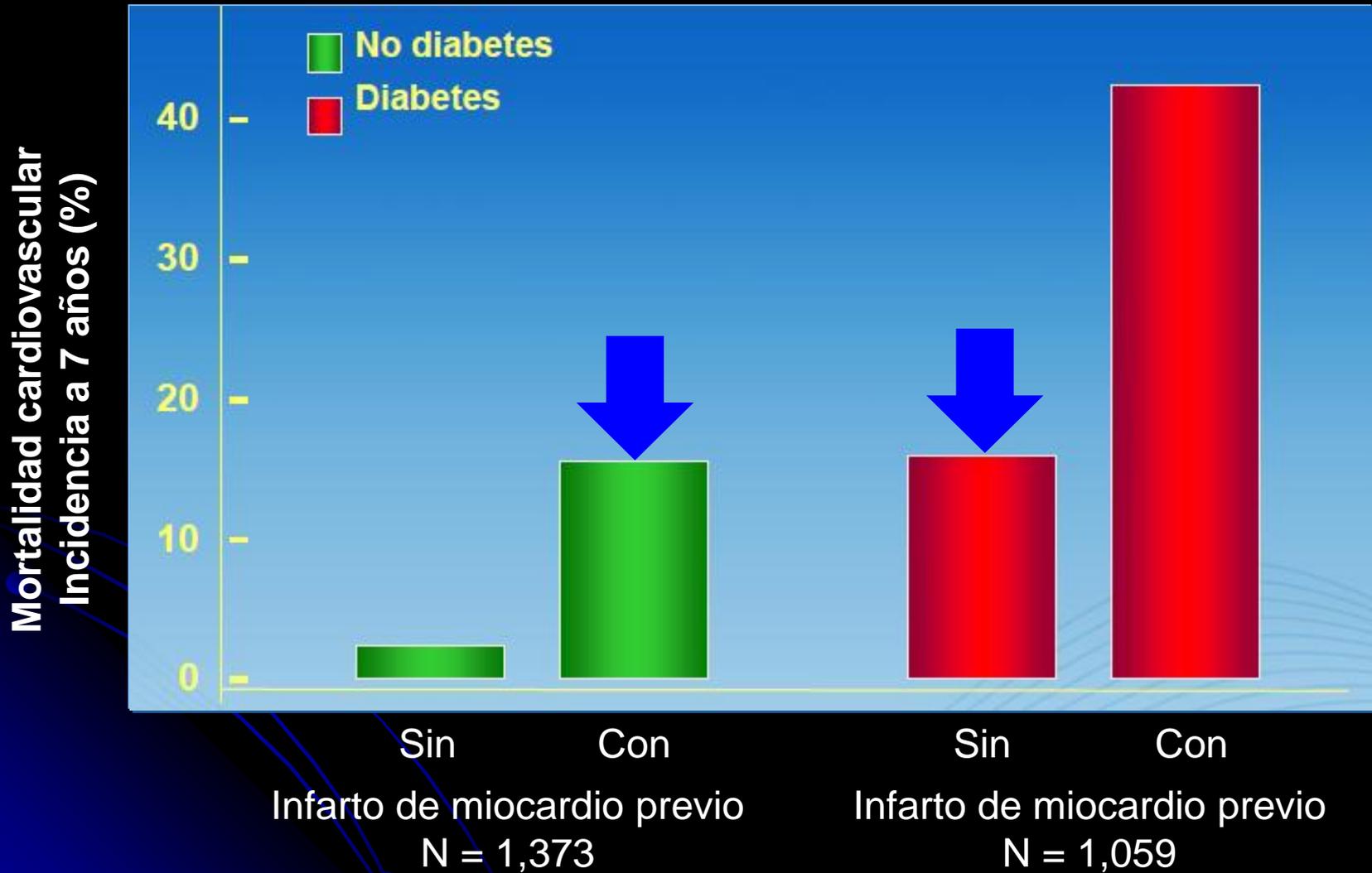
Problemas a address	Tópicos para la educación del paciente
Infecciones genitales (Candida y otros hongos)	Signos y síntomas Medidas preventivas (higiene) Considerar otros tratamientos después de la ocurrencia repetitiva
Infecciones del tracto urinario (bacteriano)	Signos y síntomas (incluyendo aquellos más severos, infecciones ascendentes (sepsis)) Medidas preventivas (higiene)
Balance de fluido negativo	Información acerca de las consecuencias potenciales (↓ drástica en la presión arterial, deterioro renal)
LDL colesterol ↑	Impacto en el riesgo cardiovascular global Opciones de terapia (estatinas, metas, cuidadosa dosis-hallazgo)
Riesgo de cáncer de vejiga	Discusión de esto como un tópico no resuelto Información acerca del impacto cuantitativo potencial Despistaje y medidas de vigilancia

Agenda

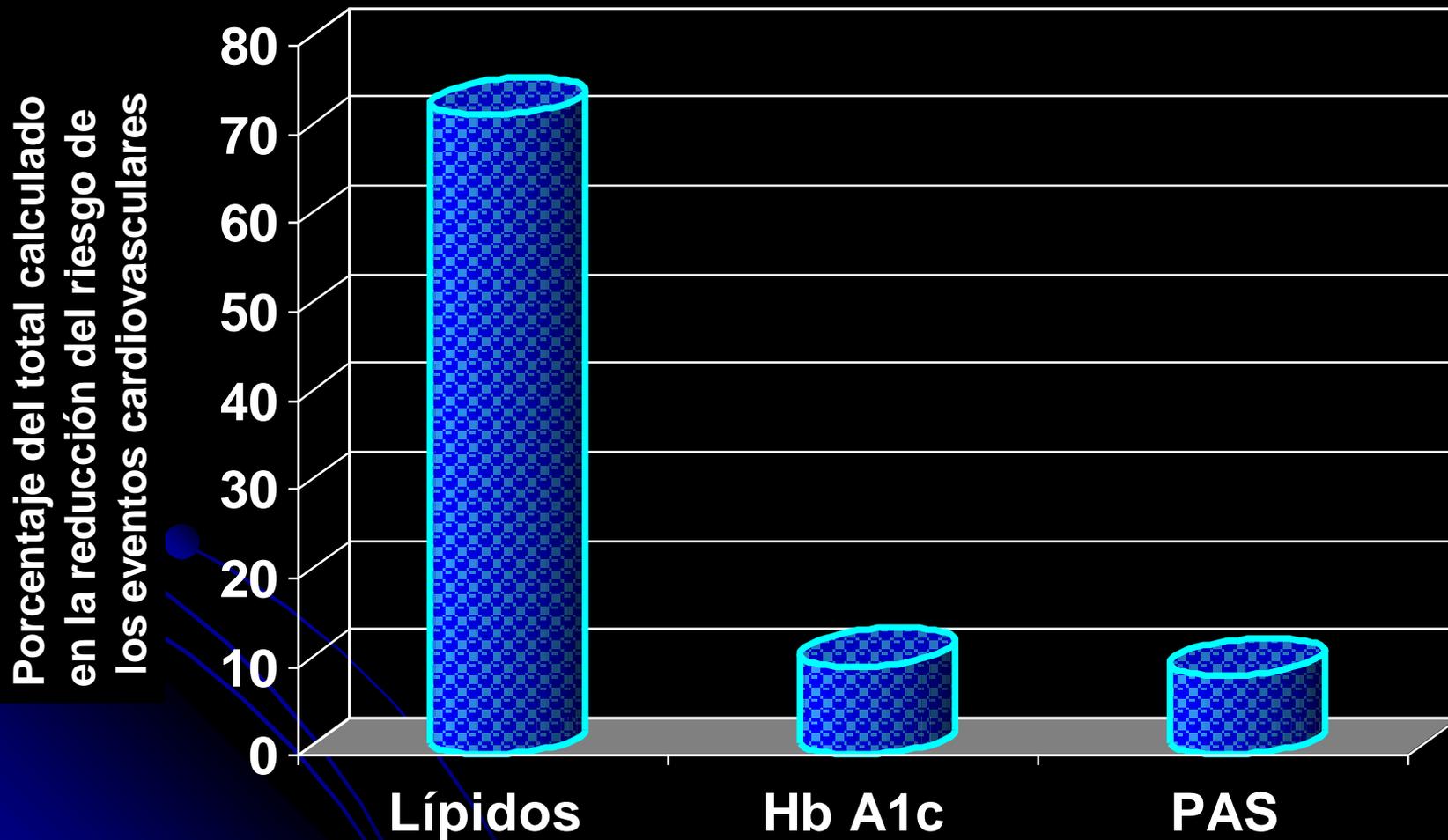
1. Algo de historia ...
2. ¡ Epidemiología alarmante !
3. Diabetes mellitus \approx equivalente coronario
4. Reducción de eventos vasculares en DM
 - 4.1. Lípidos
 - 4.2. Glicemia (Hb A1C)
5. Terapia antidiabética
 - 5.1. Secuencia histórica
 - 5.2. Seguridad cardiovascular según familias
- 6. Conclusiones**



Incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular en DM2



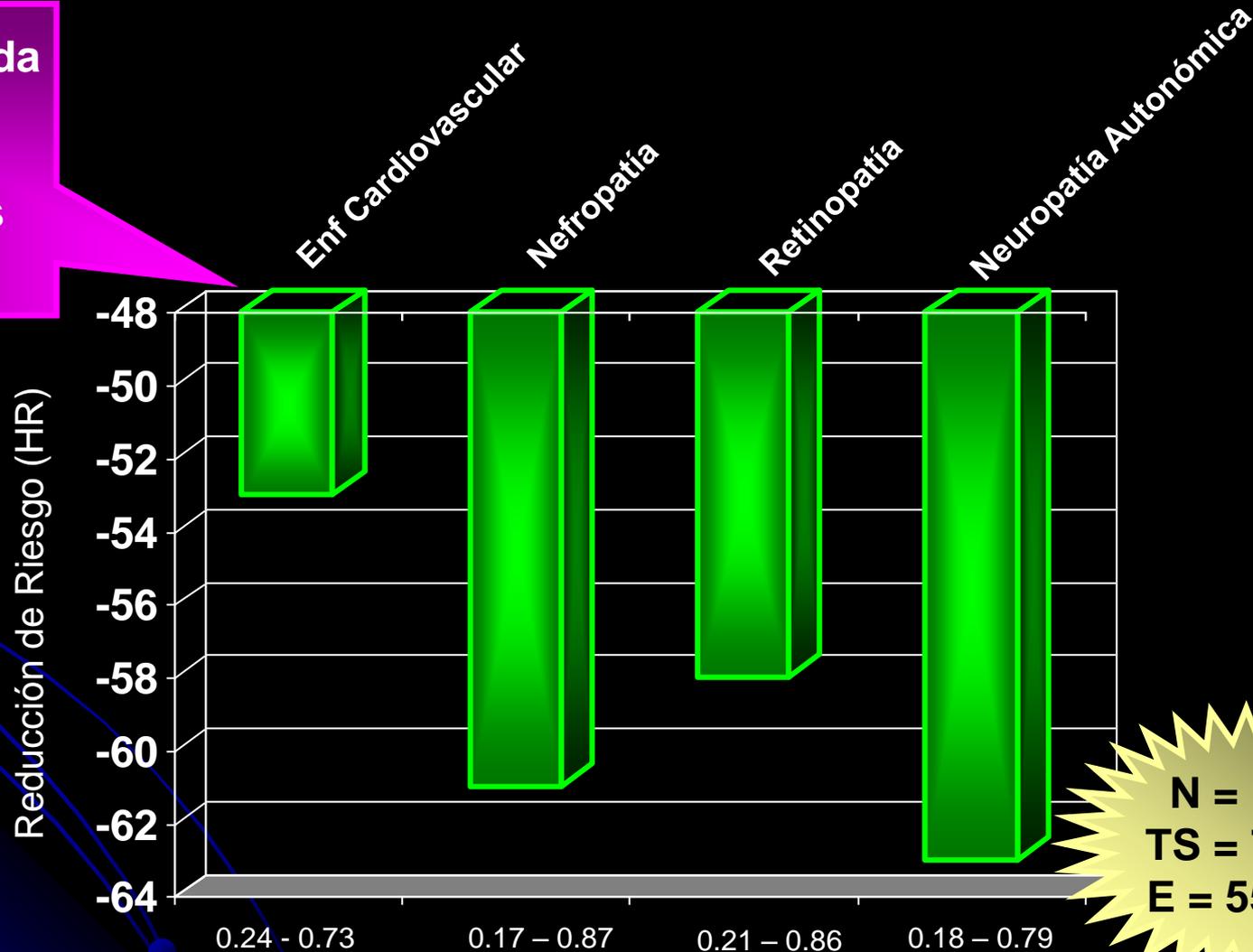
Reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos



Intervención multifactorial y Enfermedad cardiovascular

Diabetes Mellitus 2

Hb glicosilada
PAS – PAD
Colesterol
Triglicéridos
Albuminuria



Estilos de vida : dieta, control de peso, ↑ actividad física

Sin meta de Hb A1c ~ 3 meses

Metformina

Metformina

+

Sulfonilurea

Metformina

+

Tiazolidinediona

Metformina

+

Inhibidor DPP-4

Metformina

+

Agonista receptor GLP-1

Metformina

+

Insulina

Sin meta de Hb A1c ~ 3 meses

Metformina

+

Sulfonilurea

+

TZD

O

I. DPP-4

O

Ag GLP-1

O

Insulina

Metformina

+

TZD

+

SU

O

I. DPP-4

O

Ag GLP-1

O

Insulina

Metformina

+

Inh. DPP-4

+

SU

O

TZD

O

Insulina

Metformina

+

Ag R GLP-1

+

SU

O

TZD

O

Insulina

Metformina

+

Insulina

+

TZD

O

I. DPP-4

O

Ag GLP-1

Sin meta de Hb A1c ~ 3-6 meses

**Insulina
(múltiples dosis diaria)**

Antidiabéticos, desenlaces cardiovasculares y mecanismos

Agente	Desenlace CV	Evidencia fortaleza	Mecanismo posible
Metformina	Positivo	Mod. / fuerte	↓ Glucosa ↑ Función endotelial ↓ Inflamación sistémica Efectos cardiacos directos
Sulfonilureas	Negativo (cuestionable)	Moderada (tolb, gliburide)	Bloqueo de precondionamiento isquémico
Tiazolidinedionas Pioglitazona	Negativo (IC) Positivo	Fuerte Fuerte	↑ Retención de fluido Mejora perfil lipídico ↓ Inflamación sistémica Selectividad PPAR, lípidos ↓
Rosiglitazona	Negativo	Fuerte	Selectividad PPAR, lípidos ↓
Inhibidores DPP-4	Negativo (cuestionable) (señal IC)	Débil (pendiente resultados)	Desconocido
Inhibidores α-glucosidasa	Positivo	Fuerte (vs placebo)	↓ Glicemia postprandial
Meglitinidas	Neutral	Débil	No disponible
Inhibidores cotransportador-2 SGLT-2	Negativo (cuestionable) (señal en stroke)	Débil (estudios preliminares, pendientes...)	Desconocido



N = 6,328
(2,961 H y 3,367 M)
Bogalusa, Muscatine,
CDAH, YFS
E = 11.4 ± 4.0 años
TS = 23.1 ± 3.3

↑ Adiposidad desde la Niñez a la Aduldez
vs
IMC normal en la niñez y No obesidad en la Aduldez

p ≤ 0.002

Parámetro	RR	IC,95%
Diabetes mellitus 2	5.4	3.4 – 8.5
Hipertensión arterial	2.7	2.2 – 3.3
↑ LDL colesterol	1.8	1.4 – 2.3
↓ HDL colesterol	2.1	1.8 – 2.5
↑ Triglicéridos	3.0	2.4 – 3.8
Engrosamiento íntima-media A. carótida	1.7	1.4 – 2.2



... ¡ muchas gracias !