



ESCUELA DE VERANO DE RIESGO CARDIOVASCULAR



- Valoración integral del riesgo cardiovascular en el paciente diabético. Consideraciones terapéuticas. Cerrando el círculo de la diabetes.
 - José Manuel López-Chozas. Sevilla
 - Miguel Quesada Charneco. Almería

Baeza (Jaén) 2-4 de Junio de 2016



ESCUELA DE VERANO DE RIESGO CARDIOVASCULAR



Mujer de 45 años: Palpitaciones

- Aumento 5-7 Kg peso último año
- Comida básicamente precocinada. Consumidora de bebidas azucaradas (Coca-cola \pm 1 litro/día)
- Sedentaria.
- Dice ser “poco fumadora”
- Bebe 2-3 cervezas diarias.

A Personales

- Diabetes gestacional en los dos embarazos.
- Esteatosis hepática.



ESCUELA DE VERANO DE RIESGO CARDIOVASCULAR



A familiares.

Madre con Diabetes tipo 2 (debut 54 años)

Padre falleció de IAM a los 58 años.

1 hermana con DM tipo 2 desde los 43 años.

Exploración física:

IMC 31,4. P. Abdominal 94 cm. 84 lpm.

Presión Arterial 140/84 mmHg (en ambos brazos) media de 2 tomas,

Resto sin interés

Analítica:

Glu 122 mg; HDL 48; LDL 115; TG 145 mg; Col total 199 mg; GOT:87

GPT 56; GGT 215. Hemograma, coagulación, orina elemental: N

HbA1c 7,1% → 8,1%

ECG: sin alteraciones



ESCUELA DE VERANO DE RIESGO CARDIOVASCULAR



Caso clínico: evolución

Se inició tratamiento con **metformina (2 comprimidos de 850 mg al día)**

Recomendaciones **nutricionales / Aumento de actividad física**

A los 3 meses...

Ha iniciado pérdida paulatina leve de peso. Ha empezado a incorporar en su rutina algún ejercicio físico regular (30 minutos/día).

Refiere cierta dispepsia y flatulencia que atribuyó a los comprimidos de metformina, aunque refiere que ha mejorado bastante en las dos últimas semanas.

HbA_{1c}: 6,9%.

A los 6 meses... HbA1c: 8,1%



ESCUELA DE VERANO DE RIESGO CARDIOVASCULAR



Debate

- 1. *¿Qué objetivos de control glucémico son recomendables?*
- 2. *¿Todos los ADO son iguales?*
- 3. *¿Tienen todos los ADO igual perfil de seguridad cardiovascular?*
- 4. *¿Cómo trataríamos la hiperglucemia de esta paciente?*

Glycemic Recommendations for Nonpregnant Adults with Diabetes

A1C

<7.0%*
(<53 mmol/mol)

**Preprandial capillary
plasma glucose**

80–130 mg/dL*
(4.4–7.2 mmol/L)

**Peak postprandial
capillary plasma
glucose[†]**

<180 mg/dL*
(<10.0 mmol/L)

* Goals should be individualized.

† Postprandial glucose measurements should be made 1–2 hours after the beginning of the meal.

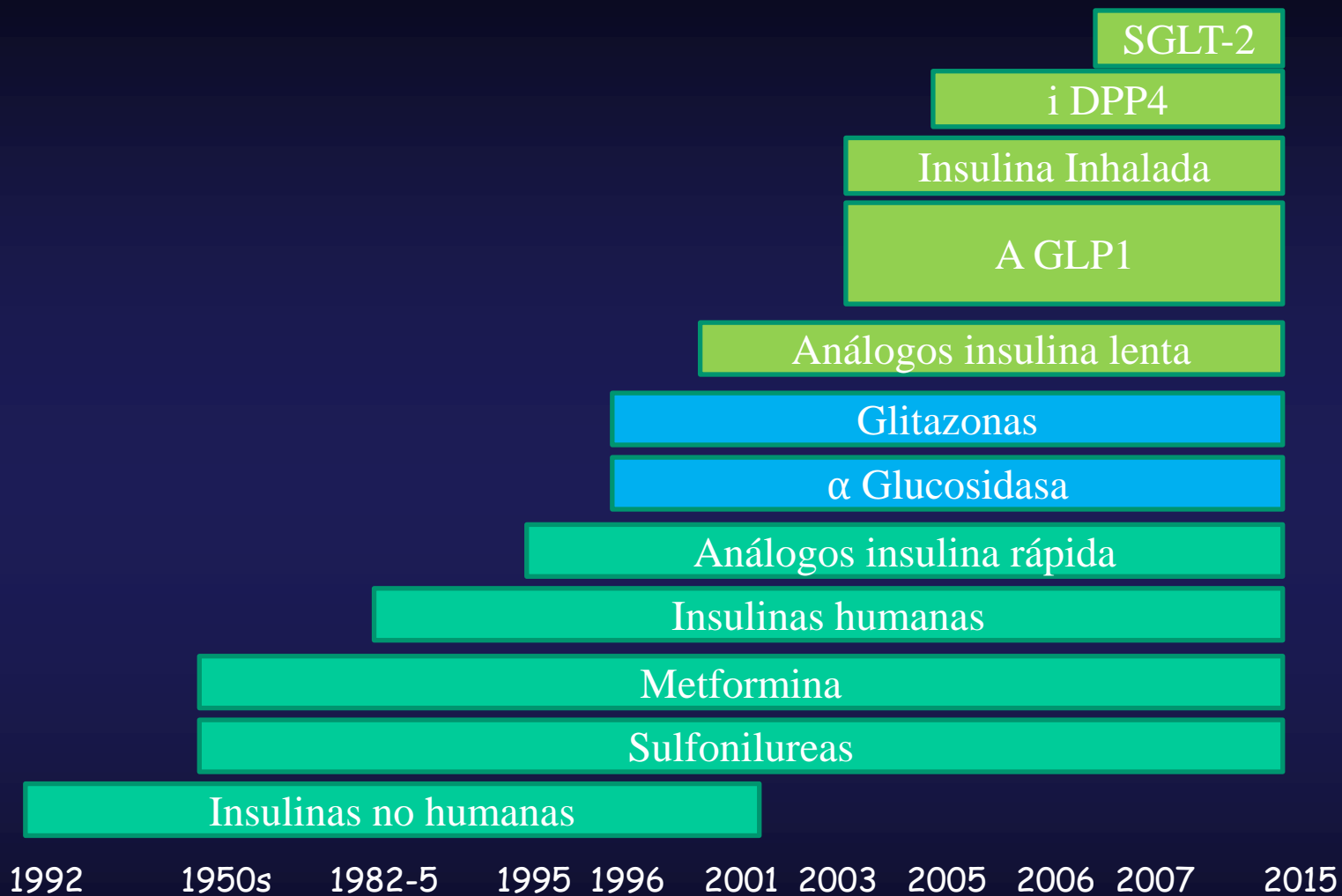
Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

Basado en: Ismail-Beiji F, et al. Ann Intern Med 2011;154:554-9.

* Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.



Tratamientos

n = 7

n = 13

Doble

21

78

Triples

35

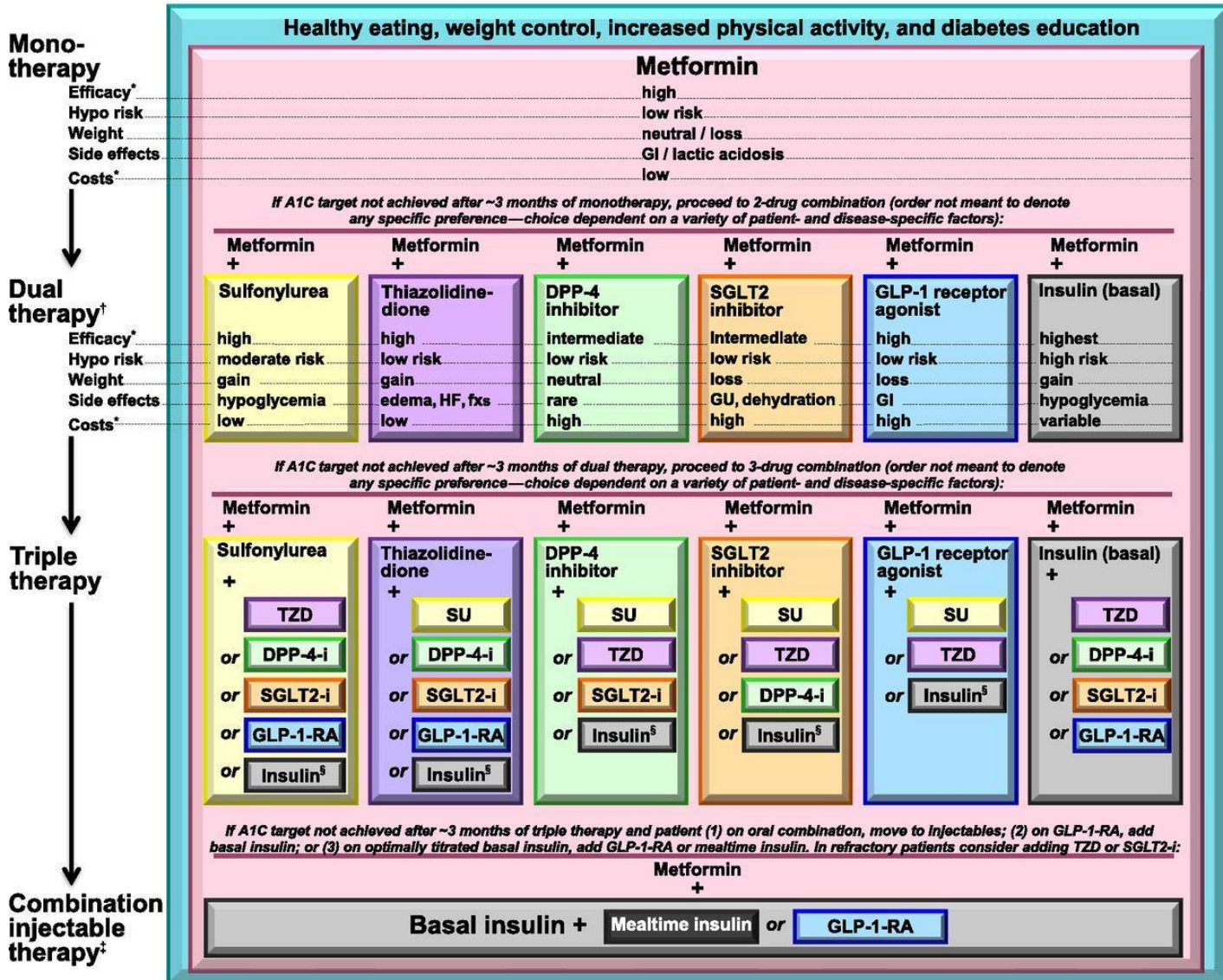
286

Cuatriple

35

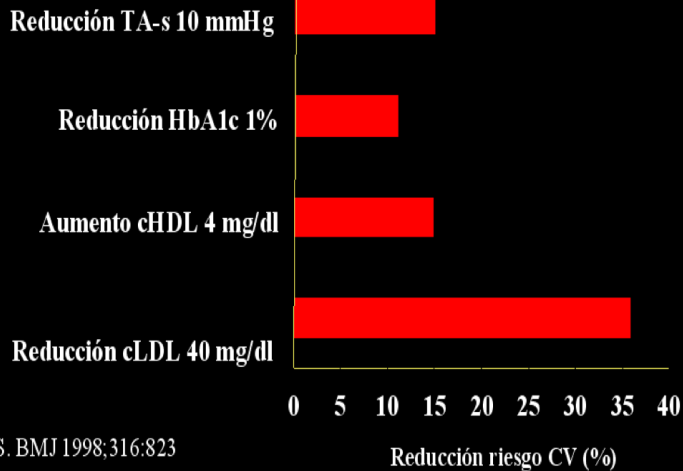
715

Antihyperglycemic Therapy in Type 2 Diabetes



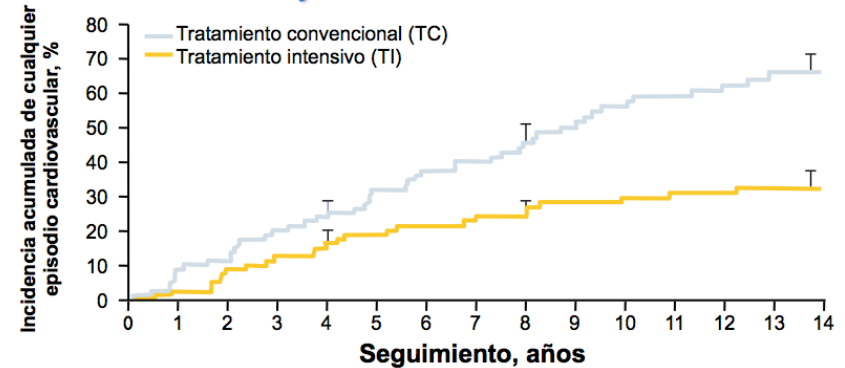
¡No somos solo glucemiólogos!

Efectos de la modificación de los factores de riesgo CV en la diabetes



Steno-2:

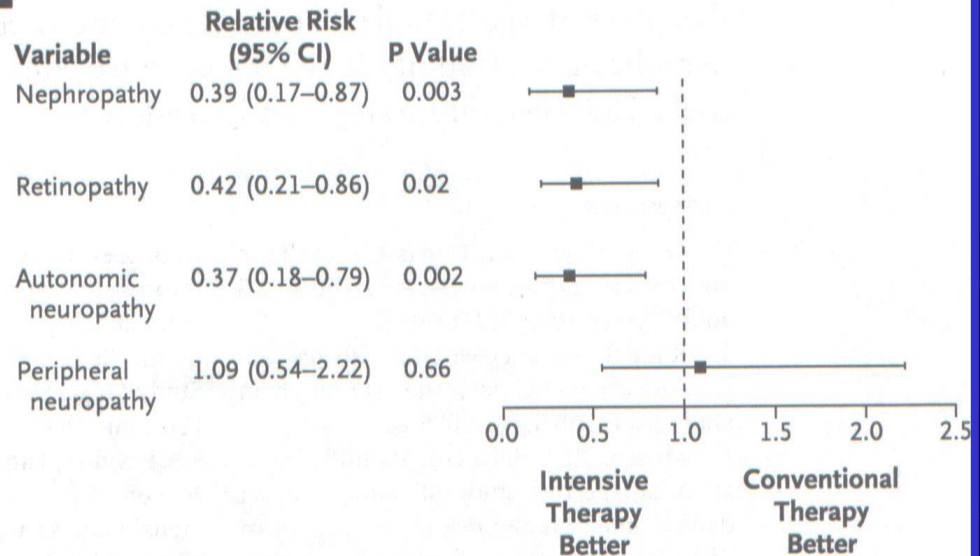
Reducción de los episodios cardiovasculares con una intervención multifactorial intensificada en pacientes con diabetes y microalbuminuria



N.º de pacientes en situación de riesgo:

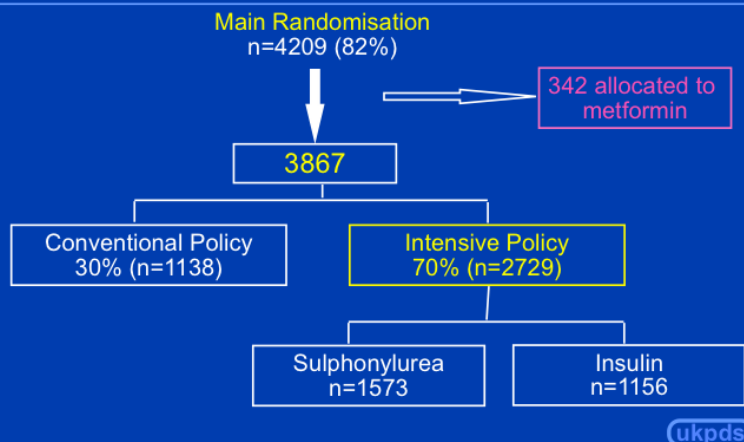
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
TC	80	70	60	46	38	29	25	14							
TI	80	72	65	61	56	50	47	31							

Adaptado de: Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-591.



UKPDS

Randomisation of Treatment Policies



Glucose Control Study Summary

The intensive glucose control policy maintained a lower HbA_{1c} by mean 0.9 % over a median follow up of 10 years from diagnosis of type 2 diabetes with reduction in risk of:

12%	for any diabetes related endpoint	p=0.029
25%	for microvascular endpoints	p=0.0099
16%	for myocardial infarction	p=0.052
24%	for cataract extraction	p=0.046
21%	for retinopathy at twelve years	p=0.015
33%	for albuminuria at twelve years	p=0.000054

Metformina

- compared with conventional policy

32% risk reduction in any diabetes-related endpoints	p=0.0023
42% risk reduction in diabetes-related deaths	p=0.017
36% risk reduction in all cause mortality	p=0.011
39% risk reduction in myocardial infarction	p=0.01

Metformina + SU

	RR	p	Relative Risk & 95% CI
Median follow up 6.6 years			
Any diabetes related endpoint	1.04	0.78	
Diabetes related deaths *	1.96	0.039	
All cause mortality	1.60	0.041	
Myocardial infarction	1.09	0.73	
Stroke	1.21	0.61	
Microvascular	0.84	0.62	

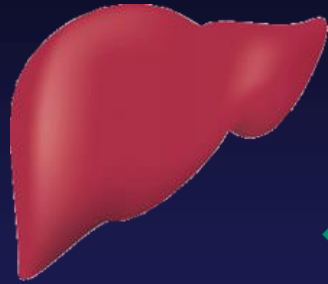
Favours added metformin Favours sulphonylurea alone

* interpret with caution in view of small numbers : 26 deaths on sulphonylurea plus metformin versus 14 deaths on sulphonylurea alone

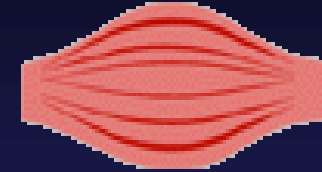
ukpds

Intensive glucose control resulted in:

- 10% reduction in combined primary outcome
- 14% reduction in microvascular events
- 21% reduction in nephropathy
- No significant effects on macrovascular events
- No significant effects on all-cause or cardiovascular mortality
- Consistent treatment effects in patient subgroups



Thiazolidinedione
high
low risk
gain
edema, HF, fxs
low



← **GLITAZONAS** →

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 14, 2007

VOL. 356 NO. 24

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction
and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

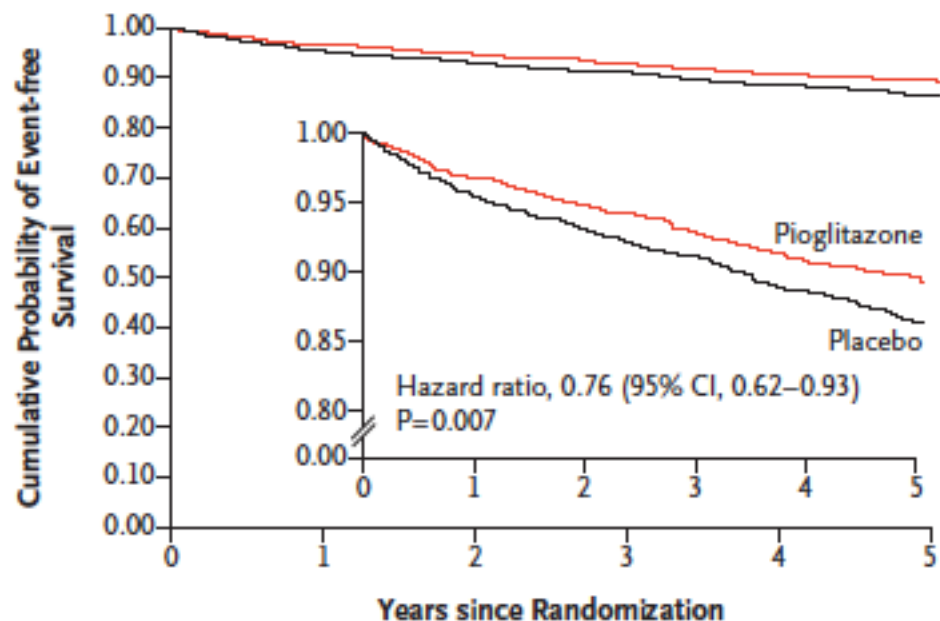


¿Aterosclerosis,
enfermedad cardiovascular?

Pioglitazona

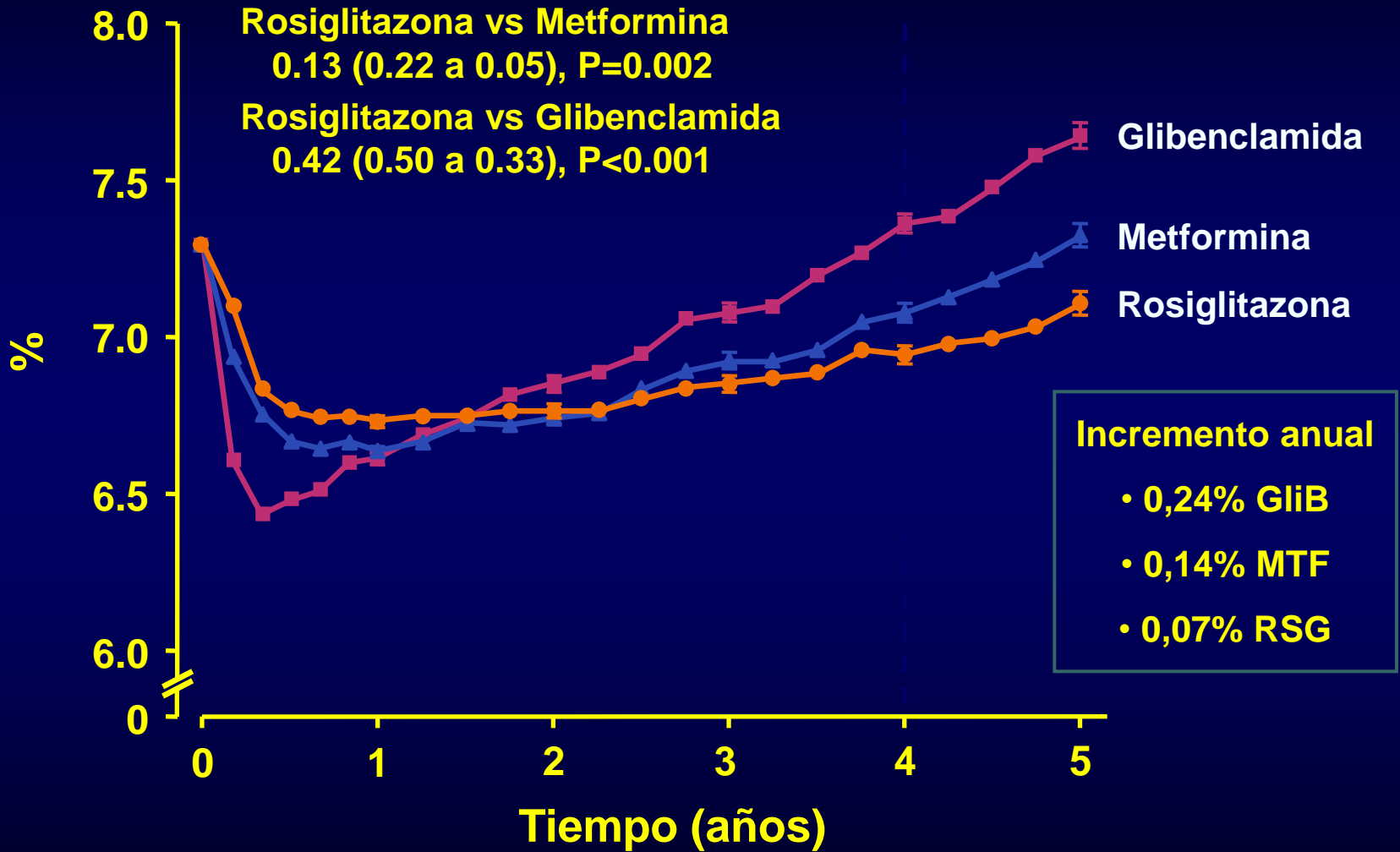
- ▶ Hemos demostrado por vez primera en un estudio prospectivo que un tratamiento para la reducción de la glucemia puede prevenir episodios macrovasculares
- ▶ En pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2:
 - ▶ Pioglitazona reduce el agregado de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal e ictus
 - ▶ Pioglitazona disminuye la necesidad del cambio a tratamiento con insulina

Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack



No. at Risk	
Pioglitazone	1939 1793 1701 1491 1196 481
Placebo	1937 1778 1690 1476 1182 459

HbA_{1c} a lo largo del tiempo



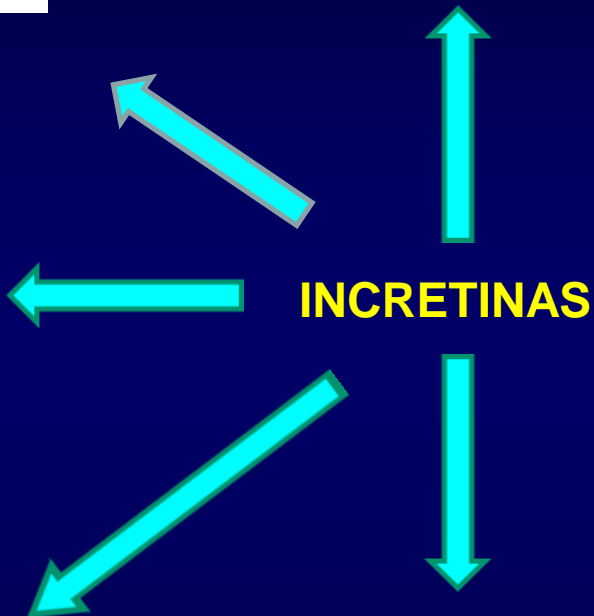
Insulin (basal)
highest
high risk
gain
hypoglycemia
variable



Outcome Reduction with an Initial Glargine INtervention

Conclusions

- Insulin glargine is now the best-studied glucose drug
- No new side effects of basal insulin over 6-7 years
- Low risk of hypoglycemia & minimal weight gain
- *Clear answers to patient's questions*
 - Basal insulin glargine has a neutral effect on CV events
 - Basal insulin glargine reduces progression of diabetes
 - Basal insulin glargine has a neutral effect on cancers



Inhibidores de la DPP-4

¿Son todos iguales?

DPP-4
inhibitor
intermediate
low risk
neutral
rare
high

Sitagliptina

Linagliptina

Saxagliptina

Alogliptina

Vildagliptina

Fechas de autorización de los iDPP-4¹⁻⁵



DPP-IV: Dipeptidil peptidasa-IV.

1. European Public Assessment Report for Januvia Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf Consultado el 18 de enero de 2012.

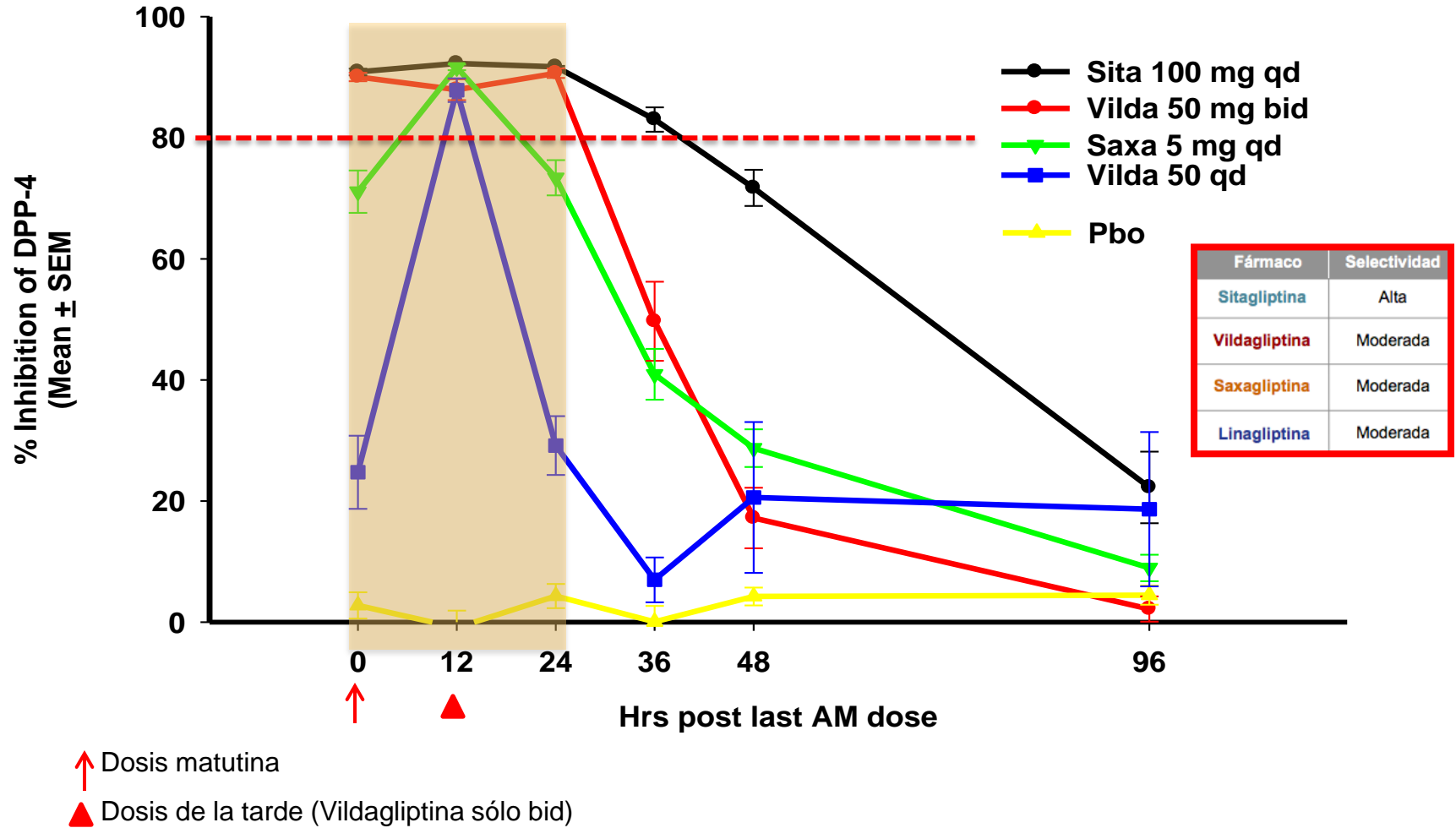
2. European Public Assessment Report for Galvus Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf Consultado el 18 de enero de 2012.

3. European Public Assessment Report for Onglyza Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf Consultado el 18 de enero de 2012.

4. European Public Assessment Report for Trajenta Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Consultado el 12 de enero de 2012.

5. Ficha técnica de Vipidia. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf consultado en Octubre de 2015

Inhibición fraccional de la actividad de DPP-4 a 0-96h tras la administración de fármaco por 5 días



↑ Dosis matutina

▲ Dosis de la tarde (Vildagliptina sólo bid)

Diferencias entre i DPP-4 según la información de productos en EMA

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina	Alogliptina
Administración	100 mg 1 / día	50 mg 2 /día	5 mg 1 / día	5 mg 1 /día	25 mg 1 día,
Monoterapia (intolerancia Met)	Sí	Sí	Sí	Sí	no
Añadido a Metformina (Met)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Añadido a Sulfonilurea (SU)	Sí *	Sí ** ; *	Sí *	No	Sí *
Añadido a glitazonas	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Triple con Metformina + SU	Sí	Sí	Sí	Sí *	No
Triple con Met y glitazonas	Sí	No	No	No	Sí Δ
Añadido a insulina	Sí *	Sí	Sí *	Sí *	Sí *
Uso en insuficiencia hepática leve y moderada	Sí	No. Incl. pac, con pre-tratamiento (ALT) or (AST) > 3 LSN	Sí, precaución en insuf, hepática moderada	Sí, pero falta experiencia clínica	Sí
Uso en insuficiencia hepática severa	No estudiada, tener precaución	No	No	Sí, pero falta experiencia clínica	No
Uso en insuficiencia renal leve	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Uso en Insuficiencia renal moderada	Sí **	Sí **	Sí ****	Sí	Sí *****
Uso en insuficiencia renal severa	Sí ***	Sí **	Sí ****	Sí	Sí***** Experiencia limitada
Uso en Insuficiencia Renal Terminal (ESRD)/Hemodiálisis (HD)	Sí ***	Sí, precaución/limitada experiencia en HD, •ESRD: **	No	Sí	Sí***** Experiencia limitada
Uso en ancianos >65 años	Sí, > 75a TECOS	Sí	Sí	Sí, falta experiencia > 80a	Sí, precaución insuf, renal

* considerar reducción dosis de SU y/o INS; ** 50mg/día; *** 25mg/día; **** 2,5mg/día; ***** 12,5mg/día; *****6,25mg/día; Δ Precaución, considerar reducción Met y/o glitazonas,

Seguridad Cardiovascular de iDPP4

Molécula	Estudio	Objetivo 1º	Hospitalización IC
Sitagliptina	TECOS ¹	√ No inferioridad MACE+Hospitalización por angina inestable	√ No inferioridad
Vildagliptina	No realizado	No realizado	No realizado
Saxagliptina	SAVOR-TIMI 53 ²	√ No inferioridad MACE	↑27% P=0.007
Linagliptina	CARMELINA ³	Albuminuria (micro/macro) y enfermedad macrovascular previa y/o insuficiencia renal	Pendiente de resultados
Alogliptina	EXAMINE ⁴	√ No inferioridad MACE	↑19% P=ns

MACE: Muerte CV, Ictus e Infarto de miocardio no mortal

1. Green JB et al. *N Engl J Med* 2015;373:232-42

2. Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:996

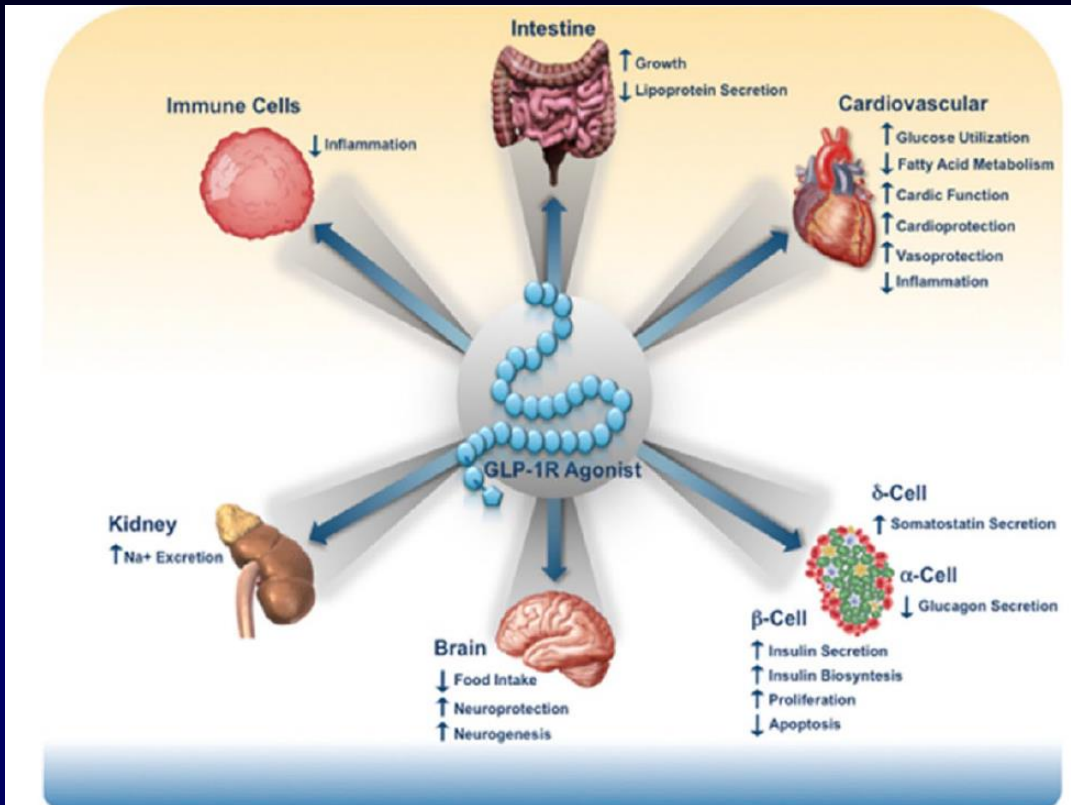
3. Marx N, et al. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:364-374

4. Scirica BM et al. *N Engl J Med* 2013;369:997-1006

Análogos GLP-1

GLP-1 receptor
agonist

high
low risk
loss
GI
high



Estudio ELIXA (Lixisenatide)

- Efecto neutro Cardiovascular

- N Engl J Med 2015; 373:2247-2257

LEADER TRIAL (liraglutide)

- Beneficios cardiovasculares

Exenatide
(2 v/día)

Liraglutide
(1 v/día)

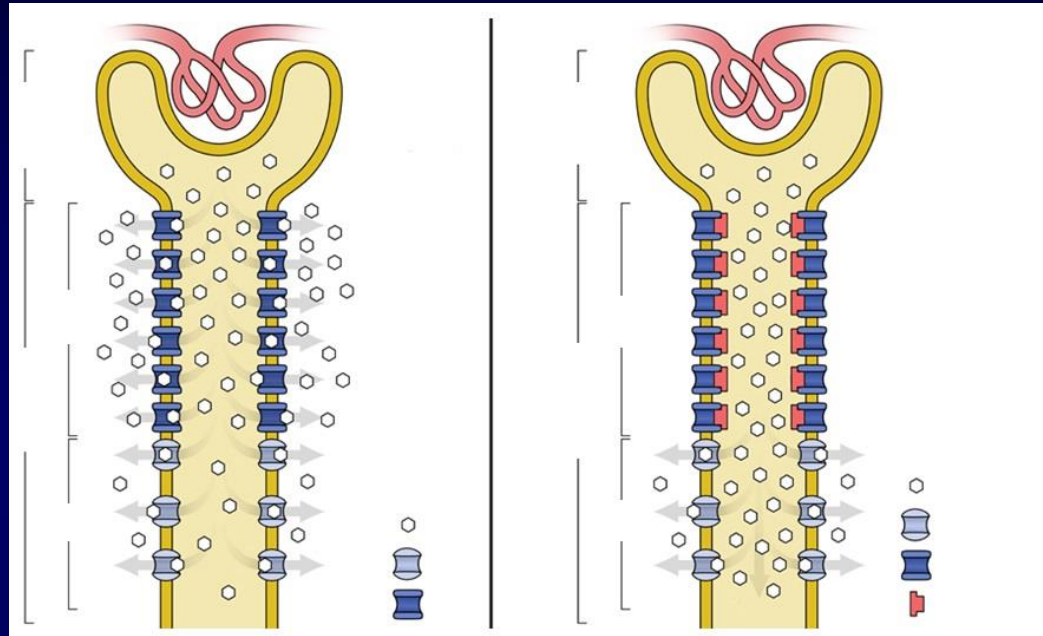
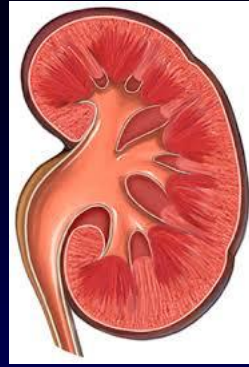
Lixisenatide
(2 v/d)

Exenatide LAR
(semanal)

Albiglutide
(semanal)

Dulaglutide
(semanal)

SGLT2 inhibitor



- Disminución de glucosa insulino-independiente
 - Bajo riesgo de hipoglucemias
 - Disminución de peso
 - Disminución tensional

Canaglifozina

Dapaglifozina

Empaglifozina

<i>Transportador</i>	<i>Lugar principal de acción</i>	<i>Función</i>	<i>Sustrato</i>
SGLT1	Intestino delgado, corazón, tráquea y riñón	Cotransportador de sodio, glucosa y galactosa a través del borde en cepillo de las células intestinales y el túbulo contorneado proximal renal	Sodio, glucosa y galactosa
SGLT2	Riñón	Cotransportador de sodio y glucosa en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal del riñón	Sodio y glucosa

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

4

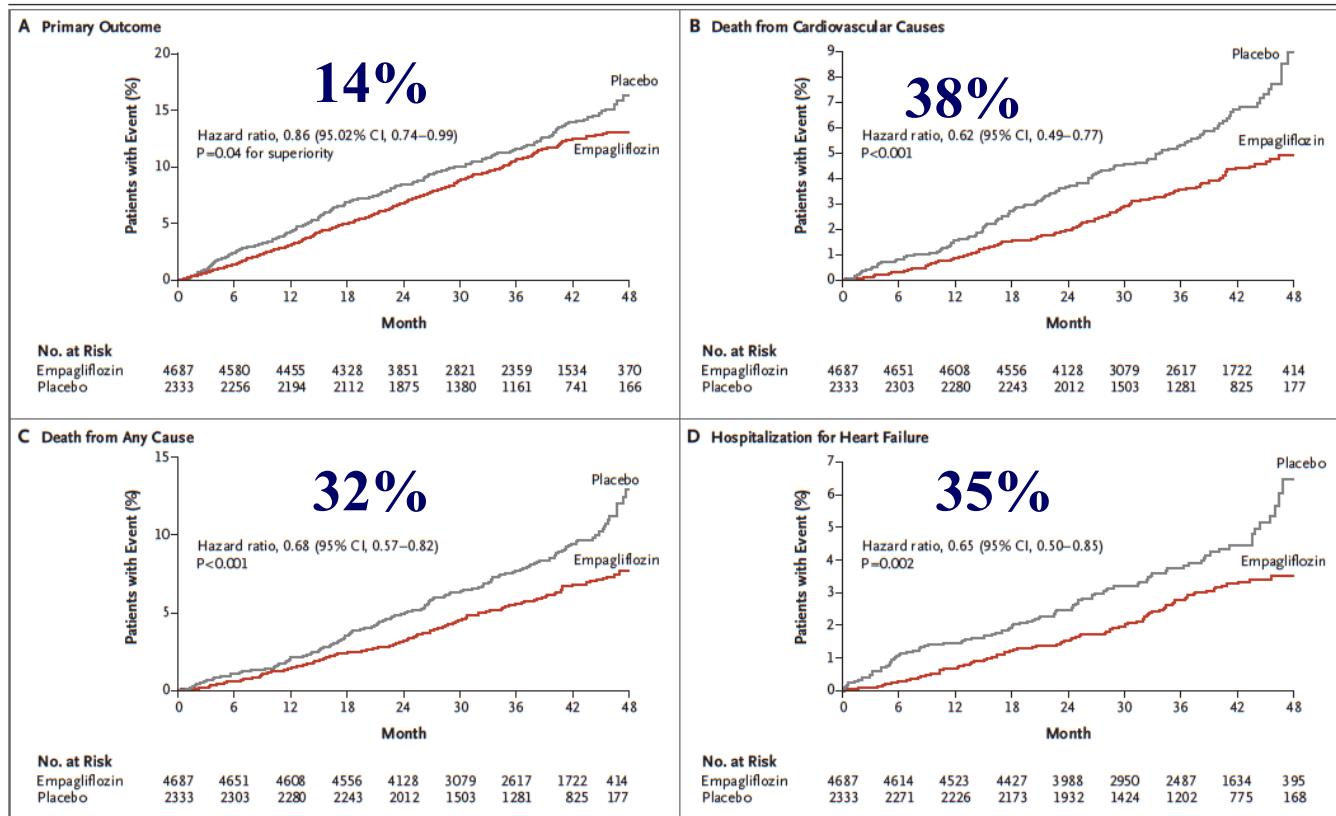


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

Hipoglucemiante
Vías no insulínicas
Efectos añadidos

Hipoglucemiante
vía insulínica



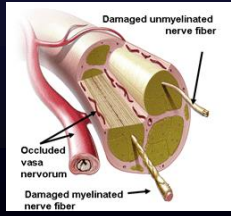
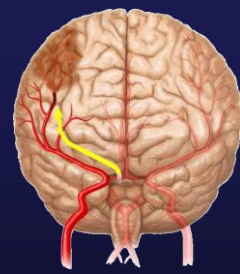
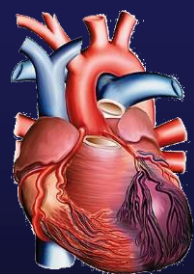
iSGLT2
aGLP1

Metformina
GTZ

iDPP4

Sulfonilureas

Insulina





PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS



	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL/ GU	Contra- indicated CKD Stage 3B,4,5	Exenatide Not Indicated CrCl < 30	Not Effective with eGFR < 45 Genital Mycotic Infections	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin)	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF CARDIAC ASCVD	Neutral Benefit	Neutral	Possible Benefit	Neutral	Neutral	Moderate Neutral	Neutral ?	Neutral	Neutral Safe	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits
 ■ Use with caution
 ■ Likelihood of adverse effects
 ? Uncertain effect

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

MET
or other
1st-line
agent

+

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ⚠ Basal Insulin
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

MET
or other
1st-line
agent +
2nd-line
agent

+

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ⚠ TZD
- ⚠ Basal insulin
- ✓ DPP-4i
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

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

SYMPTOMS

NO

YES

DUAL
Therapy

OR

TRIPLE
Therapy

INSULIN
±
Other
Agents

**ADD OR INTENSIFY
INSULIN**
Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

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

PROGRESSION OF DISEASE

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

Paciente 45 años
Diversos FRCS (+)
Antecedentes de DG y de DM – ECV
familiares
Obesidad
HbA1c 8,1% (Metformina)

iDPP4

iSGLT2

aGLP1

- **Individualización del tratamiento**
 - **Prevención Primaria – Secundaria**
 - **Función Renal – Hepática**
 - **Tratamientos Concomitantes**
 - **Infecciones urinarias/micosis genitales**
 - **Patología digestiva de base**
 - **Aceptabilidad Ttos inyectados**