GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Madrid, 16 de Noviembre de 2017

SÉPTIMAS JORNADAS CIENTÍFICAS DEL

CEIPC

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Salón de Actos Ernest Lluch

(Paseo del Prado, 18-20)

Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad cardioascular.

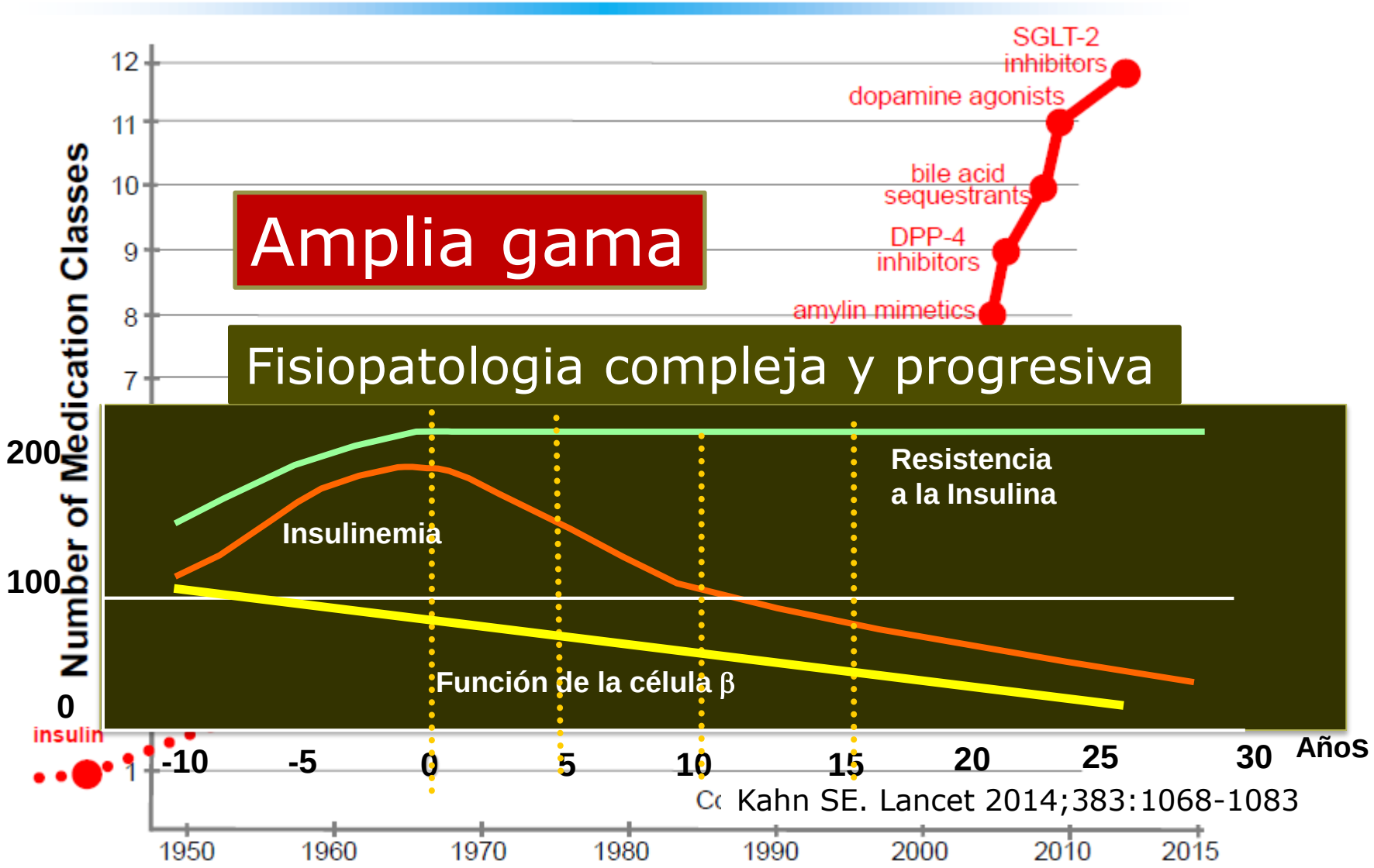
Dr. Antonio Pérez

CEIPC. Sociedad Española de Diabetes

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

El Escenario

La selección de los hipoglucemiantes en la DM2

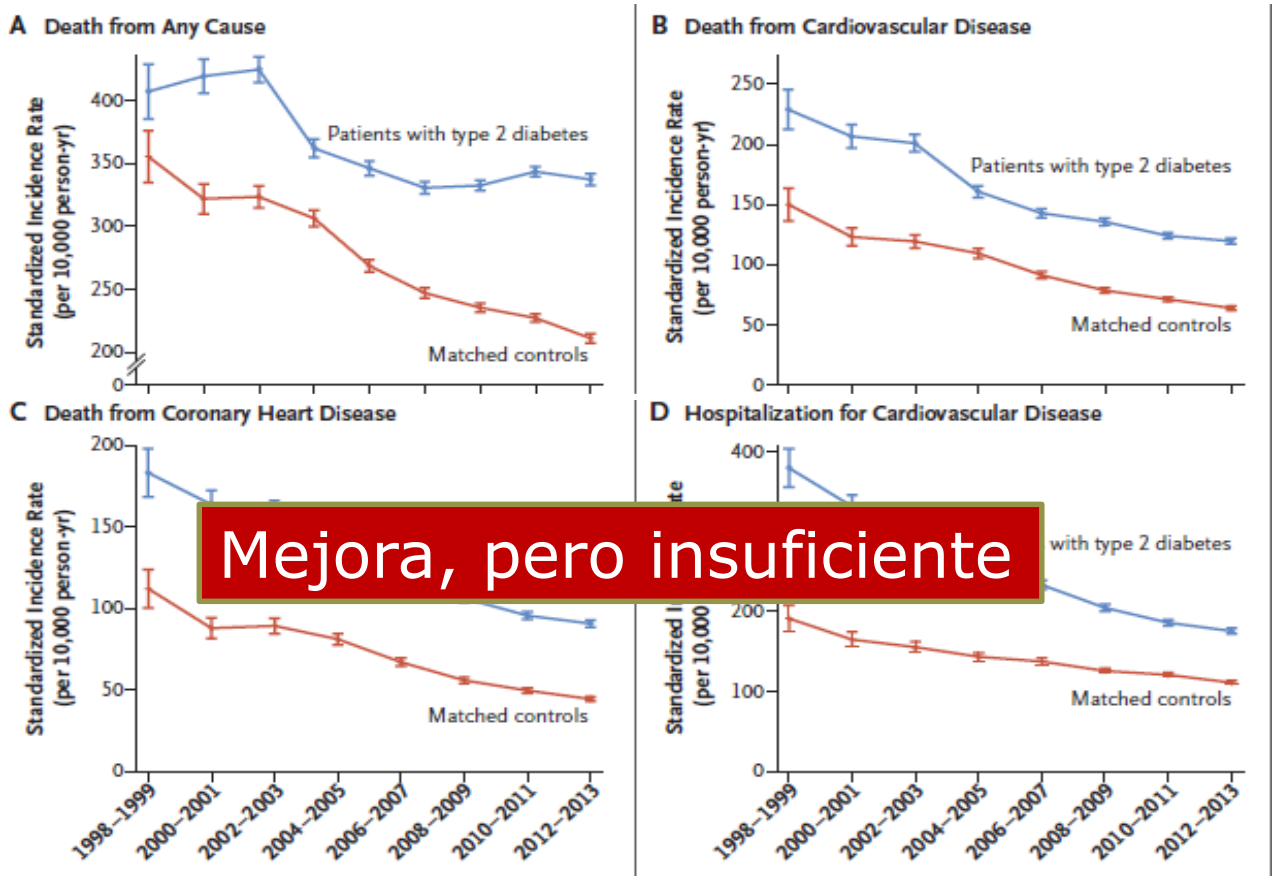


Kahn SE. Lancet 2014;383:1068-1083

El escenario

Elevada mortalidad cardiovascular

Swedish National Diabetes Register from 1998 through 2012 and followed through 2014



Mejora, pero insuficiente

N Engl J Med 2017; 376:1407-1418

Tratamiento de DM2 antes 2017:
Tratamiento por “objetivos” e individualizado

EFICACIA

Reducción HbA1c

SEGURIDAD

Prevención Hipoglucemia



Prevención complicaciones
-Microvasculares
-Cardiovasculares?

Control glucémico intensivo

Efectos a corto y largo plazo

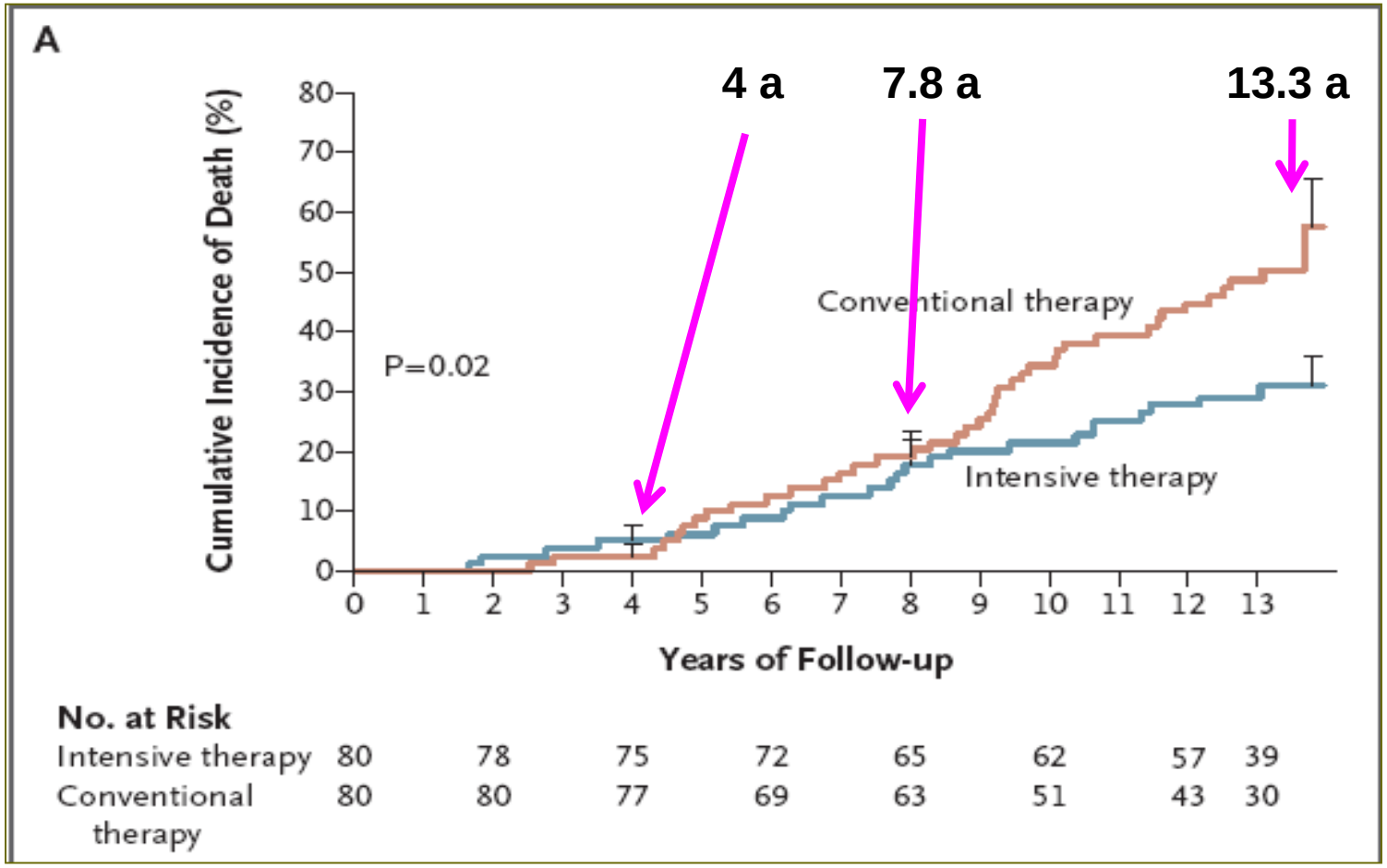
Estudio[1]	HbA_{1c} basal Control vs intensivo	Duración media diabetes (años)	Microvascular		CVD		Mortalidad	
UKPDS	9%→ 7.9% vs 7%	Nuevo diagnóstico	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD	8.3%→ 7.5% vs 6.4%	10.0	↓*		↔		↑	
ADVANCE	7.5 %→ 7.3% vs 6.5%	8.0	↓	↔**	↔	↔	↔	↔
VADT	9.4 %→ 8.4% vs 6.9%	11.5	↓	?	↔	↓	↔	↔

Seguimiento largo plazo[1,4,5]

*No cambio en resultado primario "compuesto microvascular" pero reducción significativa en micro/macroalbuminuria[2,3]
**No cambio significativo en eventos microvasculares principales pero reducción significativa en ESRD (p = 0.007)[5]

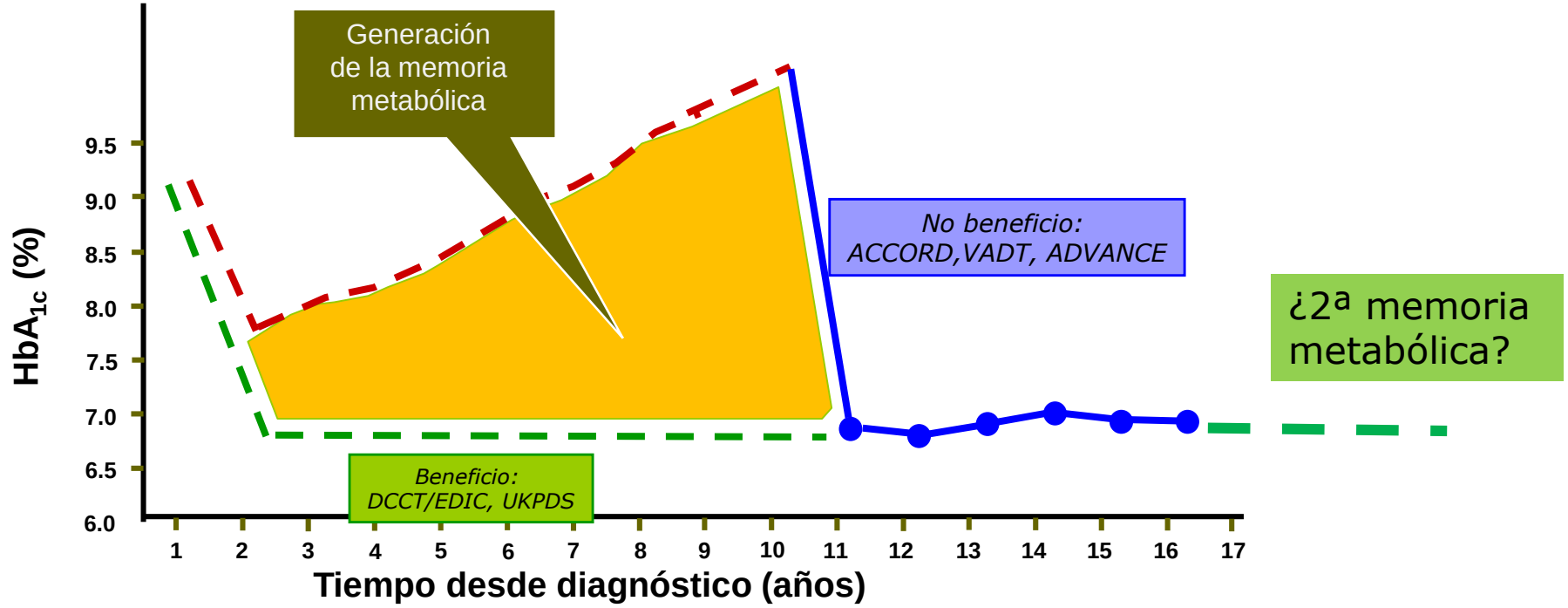
1. Table adapted a de Bergenstal et al. Am J Med 2010;123:374.e9–e18.
2. Genuth et al. Clin Endocrinol Metab 2012;97:41–8. 3. Ismail-Beigi et al. Lancet 2010;376:419–30. 4. Hayward et al. N Engl J Med 2015;372:2197-206 (VADT). 5. Zoungas et al. N Engl J Med 2014;371:1392-406.

STENO-2: Mortalidad total en el tiempo



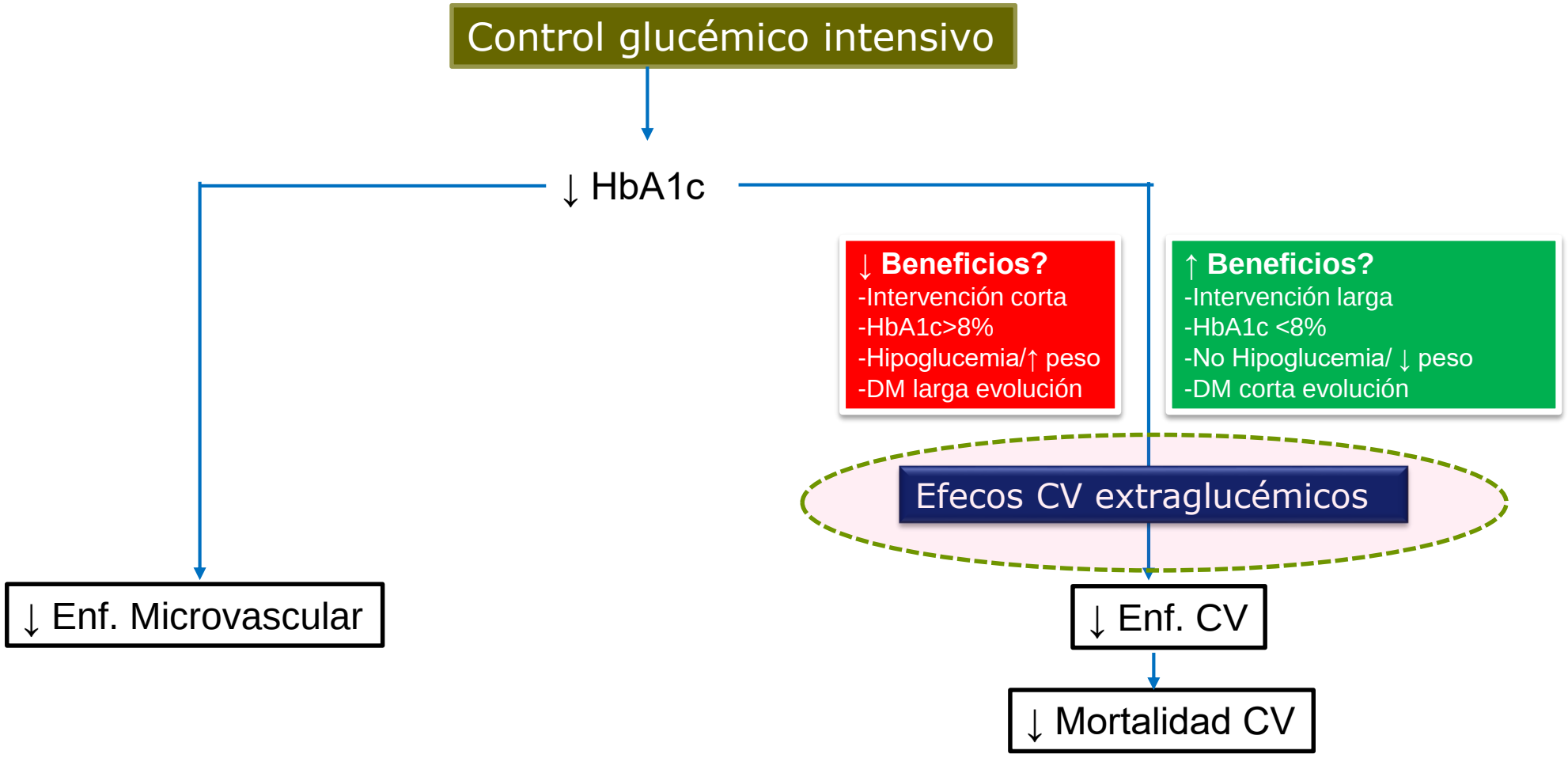
↓50% mortalidad total solo después > 10 años (media 13.3 a)

Control glucémico y enf. CV
Memoria Metabólica

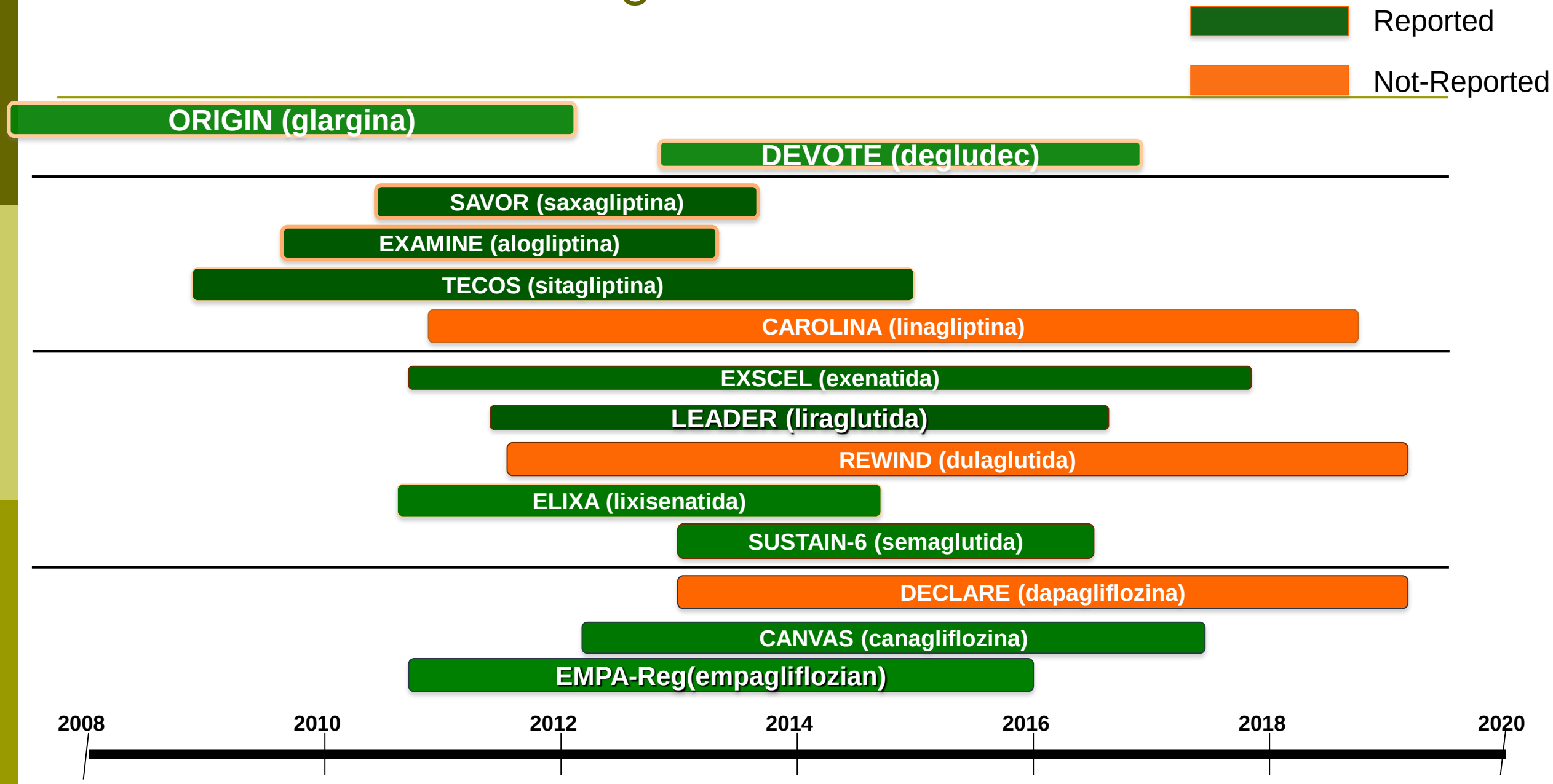


Modificado de Del Prato S. *Diabetologia* 2009; 52:1219–1226.

Control glucémico intensive en DM2 **Complicaciones vasculares**



Estudios Seguridad Cardiovascular

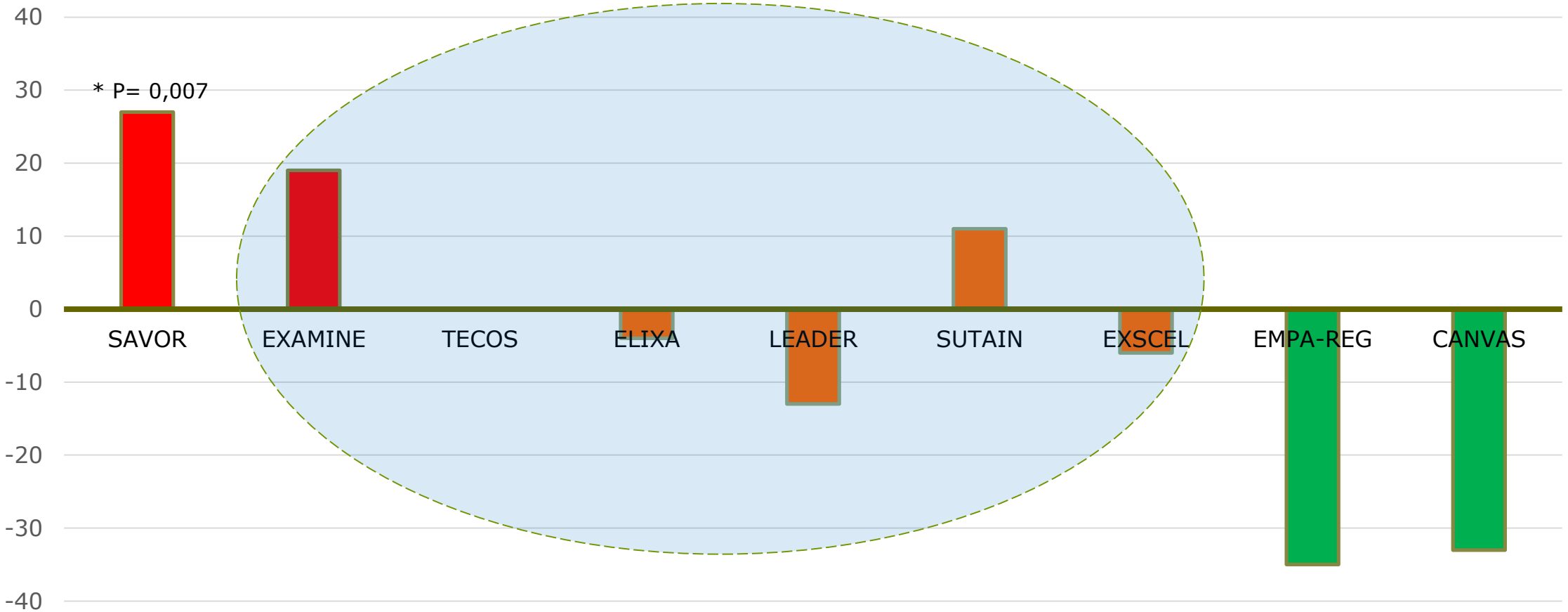


Fármacos hipoglucemiantes

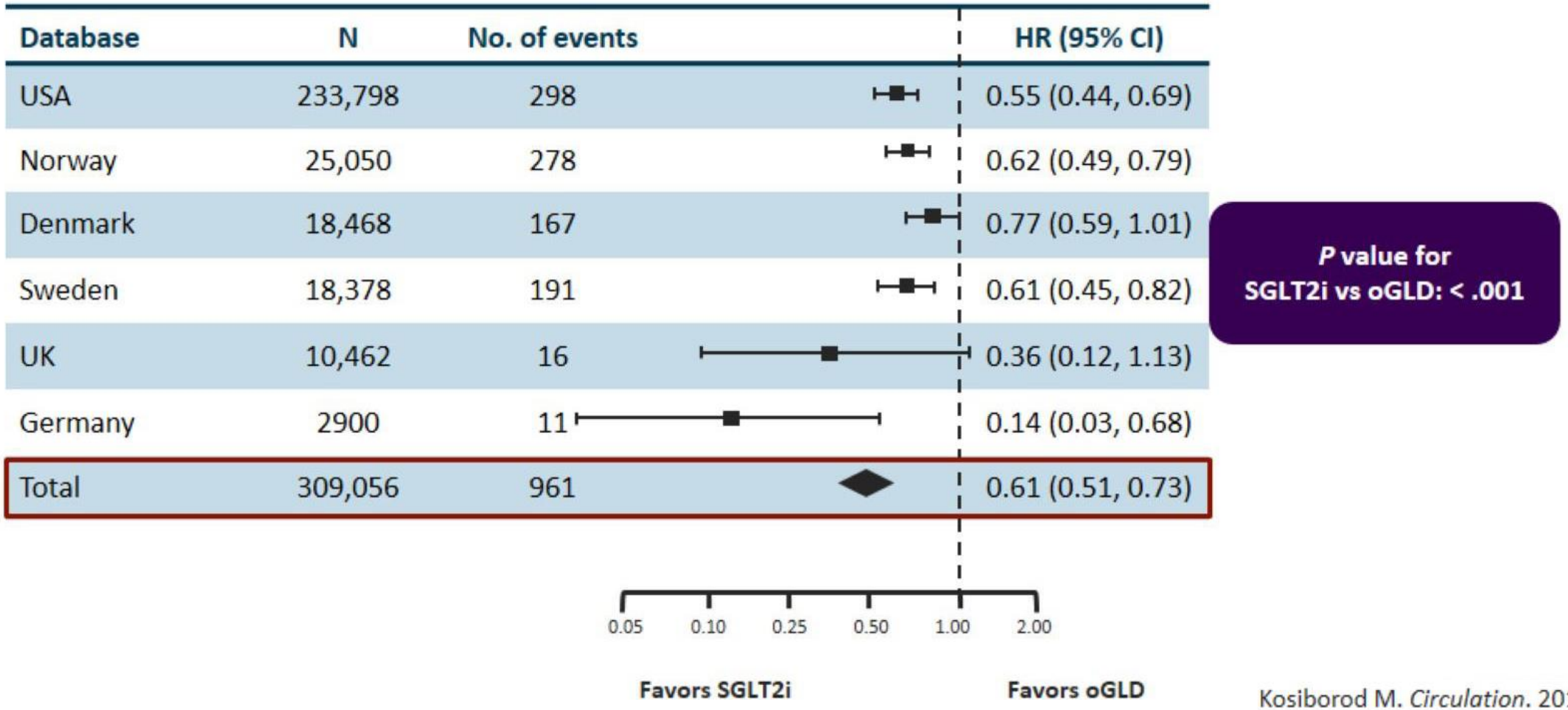
Efecto específico sobre ECV

Fármaco	Efectos CV
Metformina (UKPDS)	↓ ECV vs T.convencional (RR=0,70), pero no vs T. intensivo con SU/insulina.
Sufonilureas	Datos no son concluyentes
PROactive (Pioglitazona) IRIS (Pioglitazona)	↓mortalidad + IAM + ACV (HR=0,84) ↑ **ICC** ↓Ictus + IAM
I-DPP4 -SAVOR (Saxagliptina) -Examine (Alogliptin) -Tecos (sitagliptina)	 No inferioridad frente placebo. ↑ **ICC** No inferioridad frente placebo No inferioridad frente placebo
ArGLP1 -Elixa (lixisenatida) -Leader (Liraglutida) -Sustain-6 (Semaglutida) -Exscel (exenatide sem.)	 No inferioridad ↓3 MACE ↓ **Mortalidad** ↓3 MACE No inferioridad
I. SGLT2 -EmpaReg (Empagliflocina) -Canvas (Canagliflicina)	 ↓3 MACE. ↓ **ICC** ↓ **Mortalidad** ↓3 MACE. ↓ **ICC**
I.Glargina (Origin) I.Degludec (Devote)	No inferioridad frente tto.de referencia (HR 1,02) No inferioridad frente glargina

CVOTs en Diabetes
Efecto en Hospitalizaciones por IC

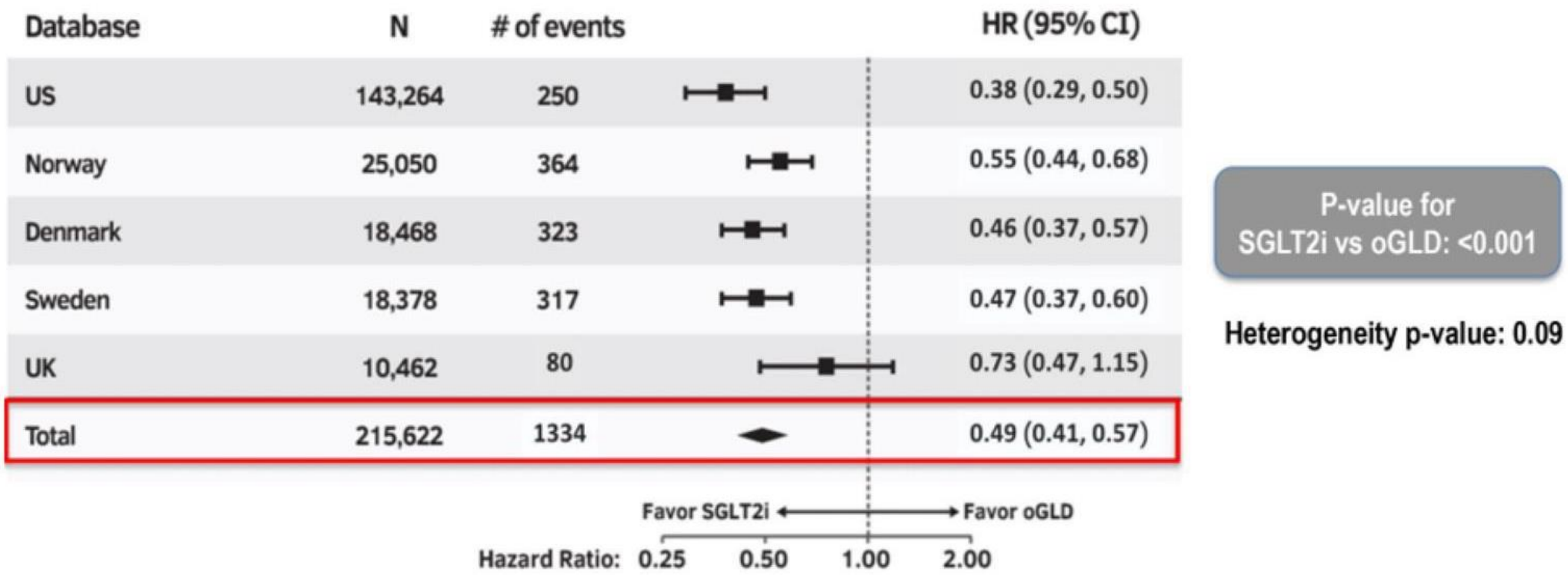


CVD-Real
Objetivo primario: Hospitalización-IC



Kosiborod M. *Circulation*. 2017;136:249-259.

CVD-Real
Objetivo 2º: Todas causas mortalidad



Tratamiento de la DM2
2017

EFICACIA

Reducción HbA1c

SEGURIDAD

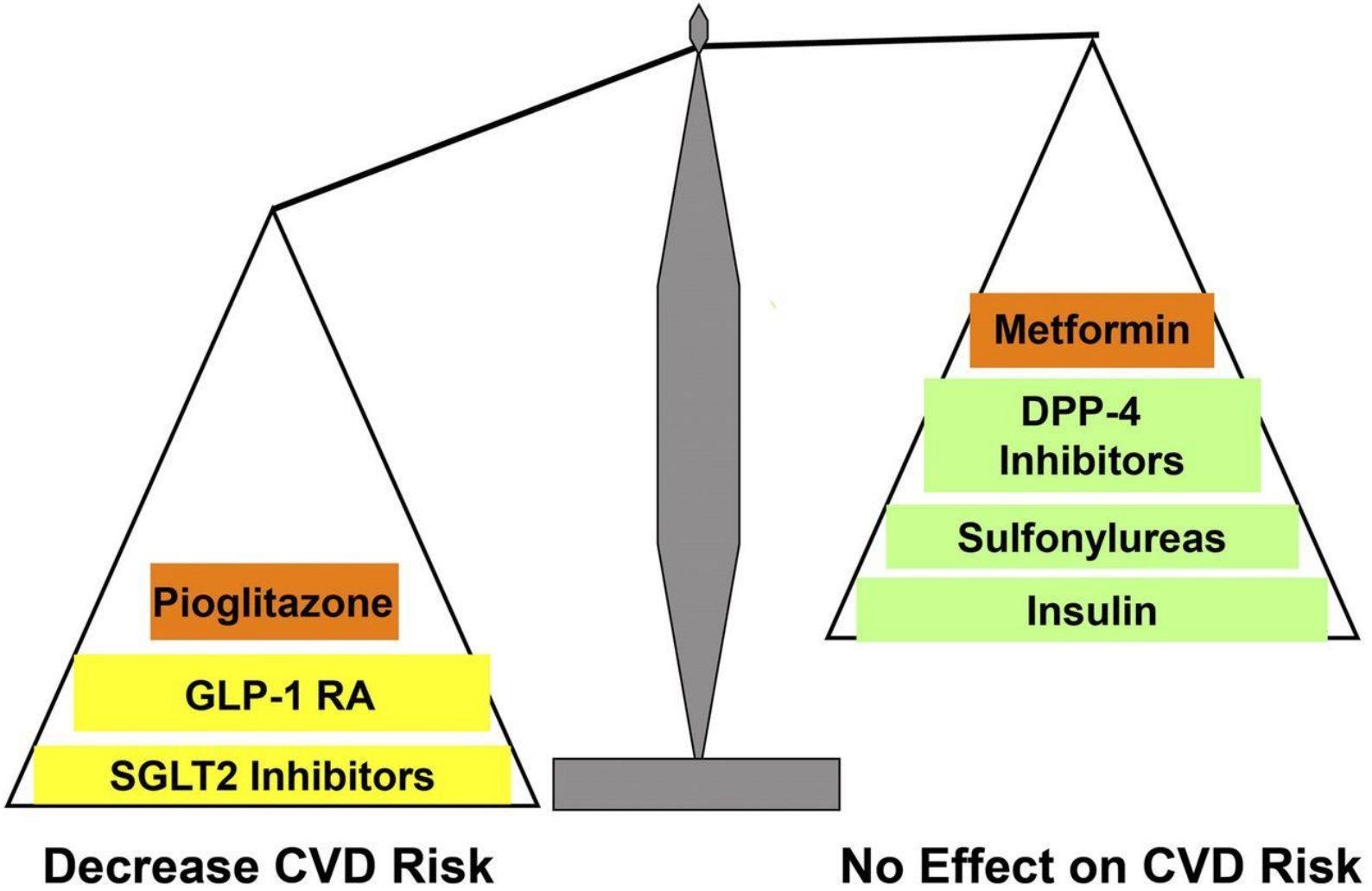
Prevención Hipoglucemia

Prevención Cardiovascular

	SU	TZD	DPP4	SGLT2	GLP1	Insulina
Eficacia	++	++	++	++	++	++
Seguridad	↓	+ ↓	+	+	+	↓
Protección CV	- ↓	+	↔	++	++	↔

Tratamiento de la DM2

No todos los hipoglucemiantes son iguales en su eficacia cardiovascular



Muhammad Abdul-Ghani, and Ralph A. DeFronzo Dia Care 2017;40:1121-1127

Tratamiento de la DM2 en 2017

Tratamiento por “el beneficio” e individualizado



EFICACIA
Reducción HbA1c

+

SEGURIDAD
Prevención Hipoglucemia

+

Prevención Cardiovascular

Algoritmo Individualizado

- –Mecanismo de acción
- –Seguridad renal?
- –Efectos 2º y sobre procesos asociados
- –Tolerancia y costos

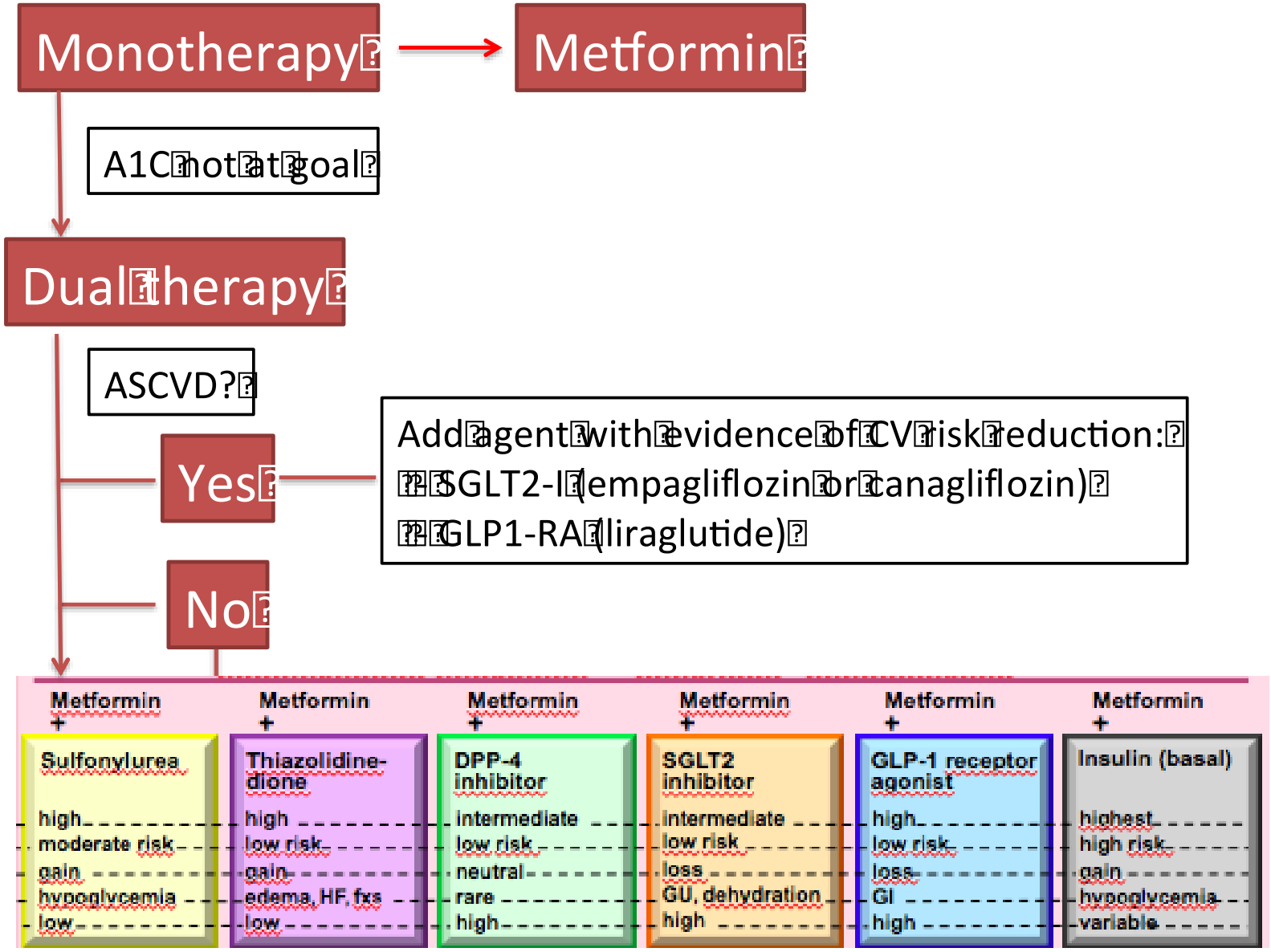
2017 ADA Standards of Medical Care in Diabetes

"In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, **empagliflozin** or **liraglutide** should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care."

- Level of evidence B

ADA. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64-S74.

Under Consideration:
ADA Standards of Medical Care in Diabetes - 2018



Selección de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular

Enfermedad Coronaria

- Evitar hipoglucemia
- Objetivos según riesgo/beneficio
- Opciones preferentes:
  - **Metformina+i-SGLT2+i-DPP4**
    - Protección CV (+)
    - ↓= Peso
    - No hipoglucemias
    - Excelente seguridad/tolerancia
  - **Metformina+i-SGLT2/A-rGLP1 +pioglitazona**
    - Protección CV (++)
    - = Peso
    - No hipoglucemias
    - Menor seguridad/tolerancia

Insuficiencia cardíaca

- Evitar hipoglucemia
- Objetivos según riesgo/beneficio
- Evitar Pioglitazona/saxagliptina
- Metformina (si función ventricular y renal estables) +
  - I-SGLT2+i-DPP-4
  - i-DPP-4 /A-rGLP-1 (si contraindicación i-SGLT2)

A-rGLP1 CV outcomes trials

Diferencias en MACE

CVOT	Agent	Established CV Safety	Demonstrated Beneficial Effects on CV Endpoints
LEADER[a]	Liraglutide	Yes	Yes
ELIXA[b]	Lixisenatide	Yes	No
SUSTAIN-6[c]	Semaglutide	Yes	Yes
EXSCEL[d]	Exenatide once weekly	Yes	No

Diferencias en MACE

- Diferencias en ECV previa:
  - Elixa SCA?
- Diferencias específicas fármaco:
  - GLP-1 vs Exendin-4 ?
  - Duración efecto?
- Diferencias tratamiento concomitante en la rama ArGLP1 y placebo?

Clase farmacológica ≠ Efecto de clase

Clase	Efecto clase
Similar ▫ **Estructura química** ▫ **Mecanismo acción**	**Similares** ▪ **Beneficios clínicos importantes** ▪ **Efectos adversos**



- No extrapolar beneficios clínicos no probados
- No extrapolar beneficios clínicos en base a variables intermedias
- Extrapolar efectos adversos salvo que se demuestre lo contrario

Tratamiento de la DM2 en 2017

Tratamiento por “el beneficio” e individualizado



EFICACIA
Reducción HbA1c

+

SEGURIDAD
Prevención Hipoglucemia

+

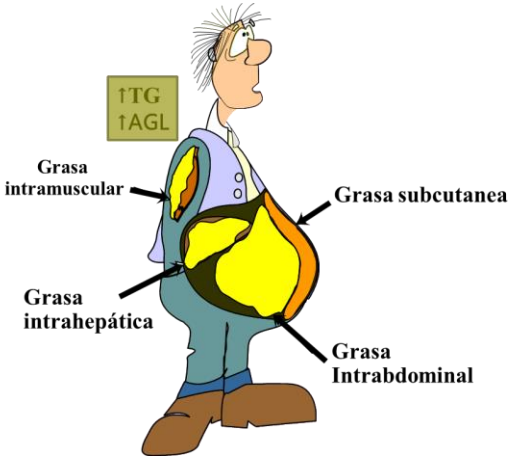
Prevención Cardiovascular

Algoritmo Individualizado

- –Mecanismo de acción
- –Seguridad renal?
- –Efectos 2º y sobre procesos asociados
- –Tolerancia y costos

Tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2

El abordaje fisiopatológico





- **Resistencia a la insulina: indefinido**
  - Estilo de vida y evitar ganancia peso
  - Sensibilizadores: Metformina/Glitazonas
  - Reducción peso:
    - Dieta/ejercicio
    - Fármacos: a-rGLP-1, i-SGLT2
    - Cirugía bariátrica
- **Déficit secreción insulina: progresivo**
  - Secretagogos
  - Incretinas: i-DPP4, a-rGLP1
  - Insulina
- **Glucotoxicidad: transitorio**
  - Hipoglucemiantes
    - De acción más rápida
    - De mayor potencia

CEIPC

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular



EL PAPEL DE LOS DISTINTOS PROFESIONALES DE LA SALUD EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR