

An aerial photograph of a coastal town and bay, likely in Asturias, Spain. The town is built on a hillside overlooking a large bay with white sandy beaches. The sky is clear and blue. The text is overlaid on the image in a bright yellow color.

MANEJO CLINICO DE LA DM2 DESDE EL PUNTO DE VISTA DE MEDICINA INTERNA

JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
FEA M. INTERNA HCSO

Presidente de la Sociedad Asturiana de
Medicina Interna

Resultados del Estudio di@bet.es

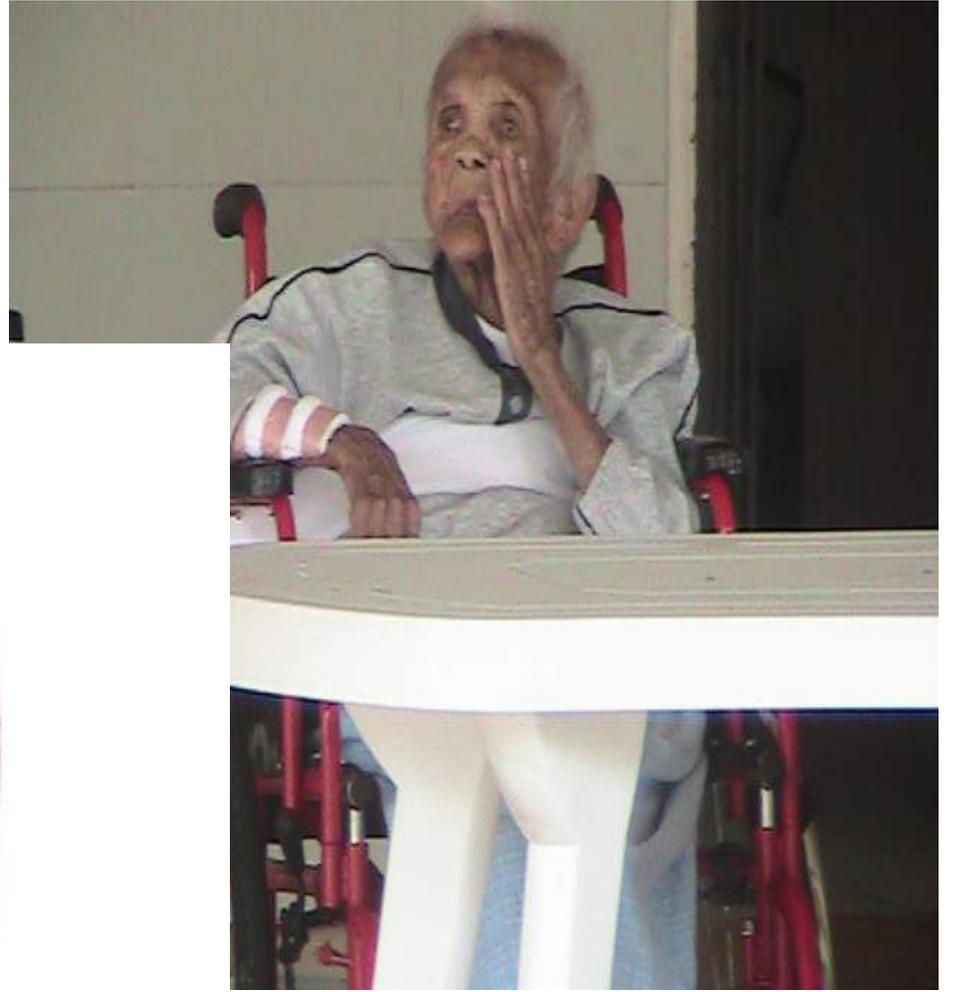
DATOS DE PREVALENCIA:

- El 30% de los españoles tienen alguna alteración del metabolismo de carbohidratos (GBA, ITG o DM).
 - El 13,8% de los españoles son diabéticos (6% lo desconoce)
 - El 11,6% de los españoles están en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2
- La mayoría de los **pacientes con DM2 presentan**:¹
- sobrepeso u obesidad (>65%),
 - hipertensión (80%)
 - dislipidemia (55%)
- **Según este mismo estudio, más de la mitad de la población con DM2 en nuestro país tendría más de 65 años de edad.**

Un tercio de los mayores de 75 años son diabéticos!!!!

OBJETIVOS DE CONTROL EN PACIENTES CON DM2 ADA 2018

- 1. CONTROL GLUCÉMICO:
 - Hb1ac < 7%.
 - Glucemia en ayunas 80-130.
 - Glucemia postprandial < 180.
- 2. TA: < 140/90 (Ahora coincide con la SEH), pudiendo ser más estricto en pacientes con alto riesgo de ECV (IECAS, ARA II, también recomendando el uso de tiazidas y calcioantagonistas).
- 3. Lograr y mantener un peso adecuado, si es posible IMC < 25 Kg/m².
- 4. Abandono tabáquico.
- 5. Control lipídico.
 - A. ESC 2016:
 - I. LDL < 70-100 mg/dl.
 - II. TG < 150 mg/dl.
 - III. HDL > 40 (V) y > 50 (M)





Consenso ADA/EASD. Objetivos terapéuticos

HbA1c A1C < 7%
HbA1c A1C 6,0-6,5%
Duración corta de la enfermedad
Esperanza de vida prolongada
Sin ECV significativa
HbA1c 7,5-8,0 -8,5%
Hipoglucemia grave
Esperanza de vida escasa
Complicaciones avanzadas
Comorbilidades graves

OBJETIVOS DE CONTROL EN PACIENTES CON DM2 ADA 2018

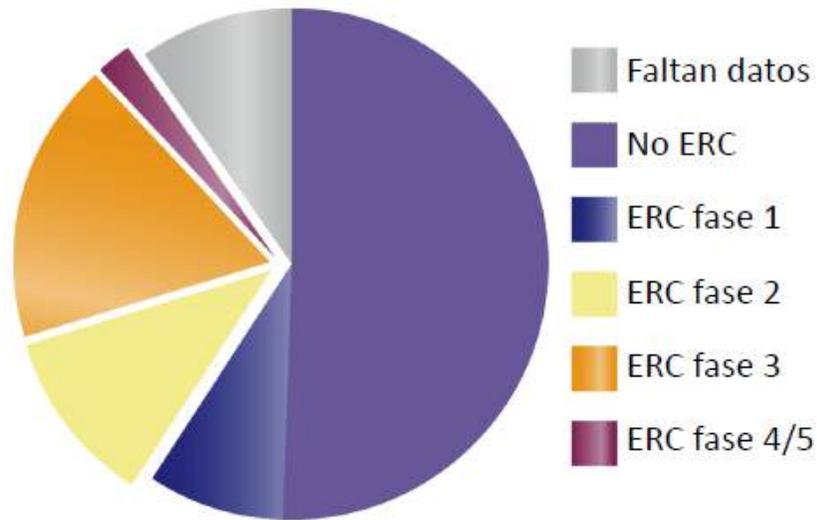
Table 11.1—Framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes (2)

Patient characteristics/health status	Rationale	Reasonable A1C goal†	Fasting or preprandial glucose	Bedtime glucose	Blood pressure	Lipids
Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.5% (58 mmol/mol)	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Complex/intermediate (multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild-to-moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0% (64 mmol/mol)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Very complex/poor health (LTC or end-stage chronic illnesses** or moderate-to-severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5%† (69 mmol/mol)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	110–200 mg/dL (6.1–11.1 mmol/L)	<150/90 mmHg	Consider likelihood of benefit with statin (secondary prevention more so than primary)

This represents a consensus framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes. The patient characteristic categories are general concepts. Not every patient will clearly fall into a particular category. Consideration of patient and caregiver preferences is an important aspect of treatment individualization. Additionally, a patient's health status and preferences may change over time. ADL, activities of daily living. †A lower A1C goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden. *Coexisting chronic illnesses are conditions serious enough to require medications or lifestyle management and may include arthritis, cancer, congestive heart failure, depression, emphysema, falls, hypertension, incontinence, stage 3 or worse chronic kidney disease, myocardial infarction, and stroke. By "multiple," we mean at least three, but many patients may have five or more (47). **The presence of a single end-stage chronic illness, such as stage 3–4 congestive heart failure or oxygen-dependent lung disease, chronic kidney disease requiring dialysis, or uncontrolled metastatic cancer, may cause significant symptoms or impairment of functional status and significantly reduce life expectancy. †A1C of 8.5% (69 mmol/mol) equates to an estimated average glucose of ~200 mg/dL (11.1 mmol/L). Looser A1C targets above 8.5% (69 mmol/mol) are not recommended as they may expose patients to more frequent higher glucose values and the acute risks from glycosuria, dehydration, hyperglycemic hyperosmolar syndrome, and poor wound healing.

Aproximadamente el 40 % de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen complicaciones renales¹

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) era mayor entre las personas con diabetes que entre las personas que no la padecían (40,2 % frente a 15,4 %)



Fase de la ERC	eGFR (ml/min)
Sin ERC	≥ 90*
1	≥ 90**
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	< 15 o diálisis

* Función renal normal, no hay signos de daño renal.

** Albuminuria, daño renal.

eGFR: índice de filtrado glomerular estimado.

¹ Basado en datos de 1462 pacientes de ≥ 20 años de edad con diabetes tipo 2 que participaron en la Cuarta Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición (NHANES IV) desde 1999 a 2004.

Koro CE, et al. *Clin Ther* 2009;31:2608-17.

Coresh J, et al. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.



ELSEVIER

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

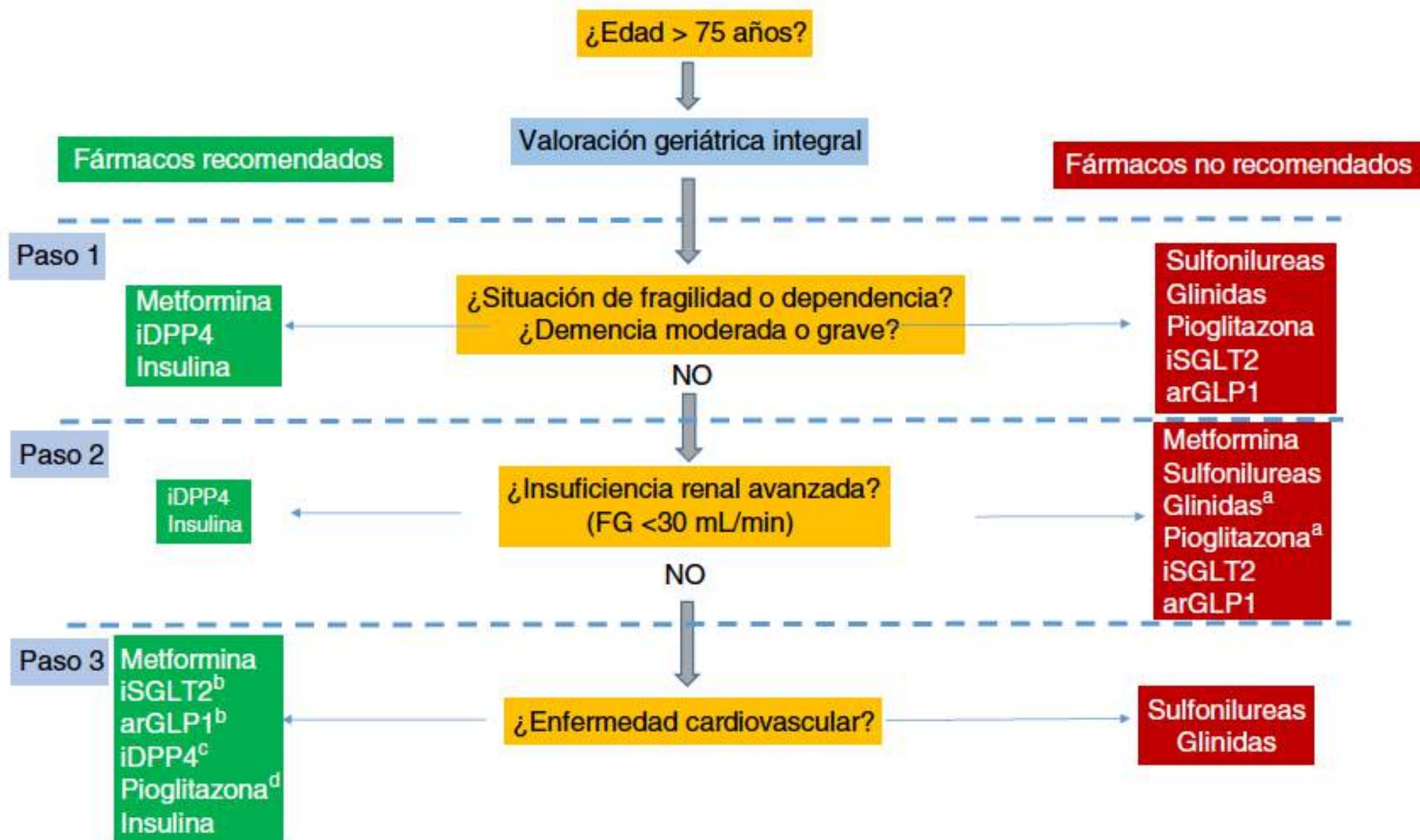
Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano[☆]

R. Gómez-Huelgas^{a,b,c,d,*}, F. Gómez Peralta^{e,f}, L. Rodríguez Mañas^{g,h,i}, F. Formiga^{j,k},
M. Puig Domingo^{l,m,n,ñ}, J.J. Mediavilla Bravo^{o,p}, C. Miranda^{q,r} y J. Ena^{s,t}

TRATAMIENTO DE LA DM2 EN EL PACIENTE ANCIANO

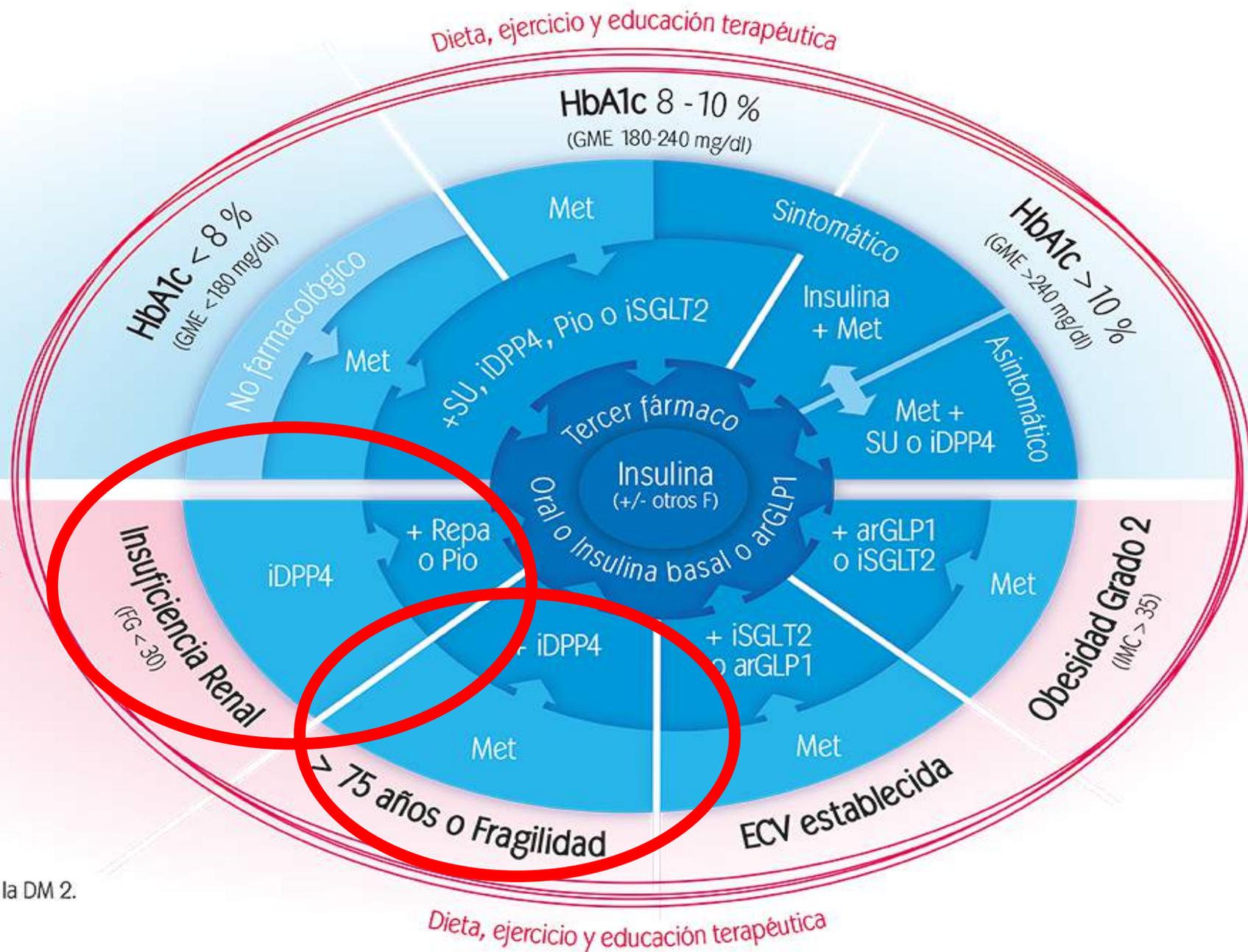
1. La planificación del tratamiento de la DM2 en sujetos de edad avanzada debe basarse en la ***valoración geriátrica integral***.
2. Si el paciente anciano se encuentra en una situación ***de fragilidad o dependencia o si presenta una demencia moderada o grave, el objetivo prioritario sería evitar las hipoglucemias y la hiperglucemia sintomática***.
3. Los antidiabéticos recomendables en estos casos serían la ***metformina y los iDPP-4***.
4. Otros fármacos antidiabéticos que no se asocian a un riesgo significativo de hipoglucemia presentan efectos adversos que limitan su uso en esta población: hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal en el caso de los inhibidores de la SGLT-2, y náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso en los arGLP-1.
5. La insuficiencia renal es una comorbilidad prevalente en ancianos con diabetes que condiciona las opciones del tratamiento. En España, la prevalencia de enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 (filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m²) ***en pacientes con DM2 de 70-79 años y de 80 años es cercana al 30 y el 50%, respectivamente***.
6. En estas circunstancias, las opciones terapéuticas preferenciales son los ***iDPP-4 y la insulina***. Aunque desde un punto de vista farmacocinético podrían usarse la repaglinida y la pioglitazona, su perfil de efectos adversos (hipoglucemia con repaglinida; insuficiencia cardíaca y fracturas con pioglitazona) hacen desaconsejable esta opción.

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano



GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE

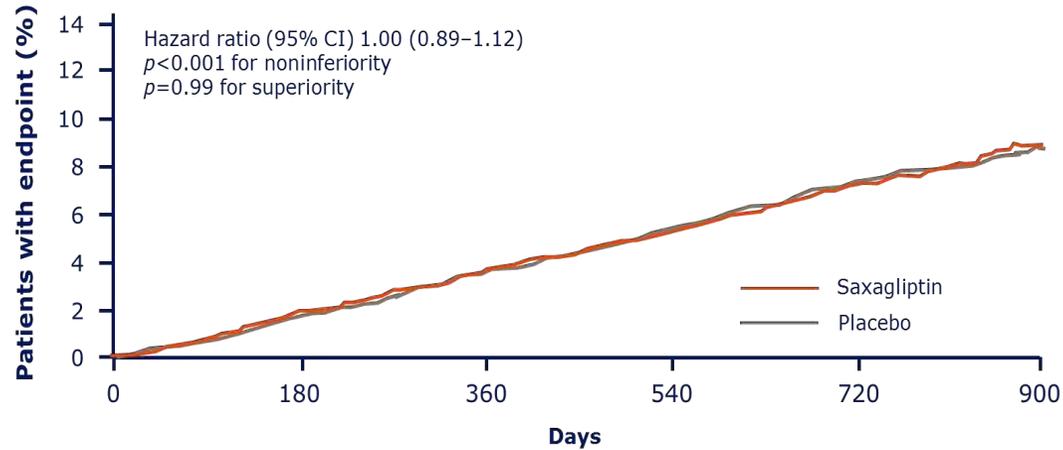


¿SON TODOS LOS IDPP-IV IGUALES?

¿QUÉ SABEMOS DE SU SEGURIDAD CV?

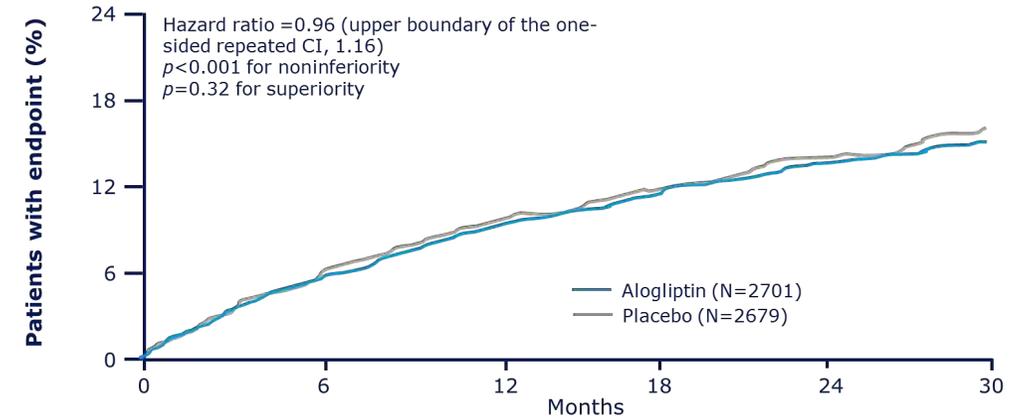
SAVOR-TIMI-53

Time to first CV death, non-fatal MI or non-fatal ischaemic stroke



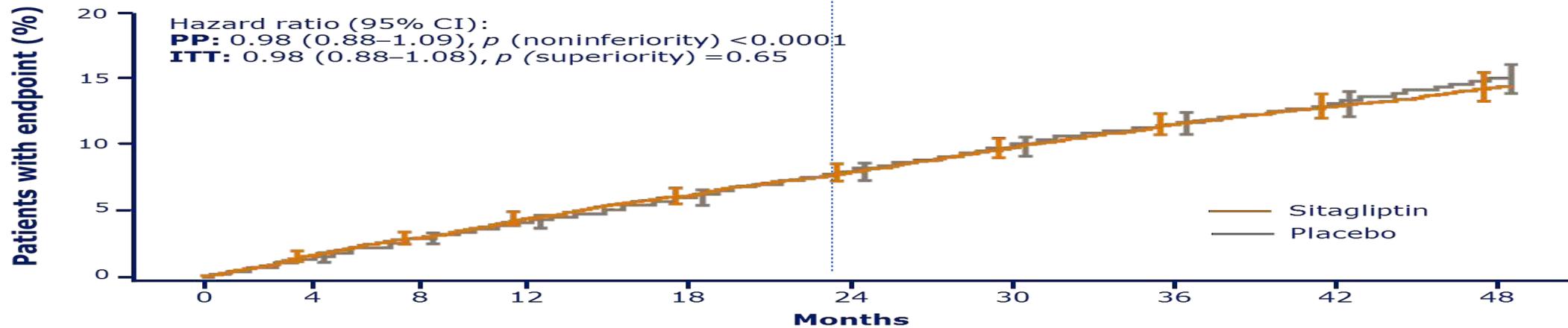
EXAMINE

Time to CV death, non-fatal MI or non-fatal ischaemic stroke



TECOS

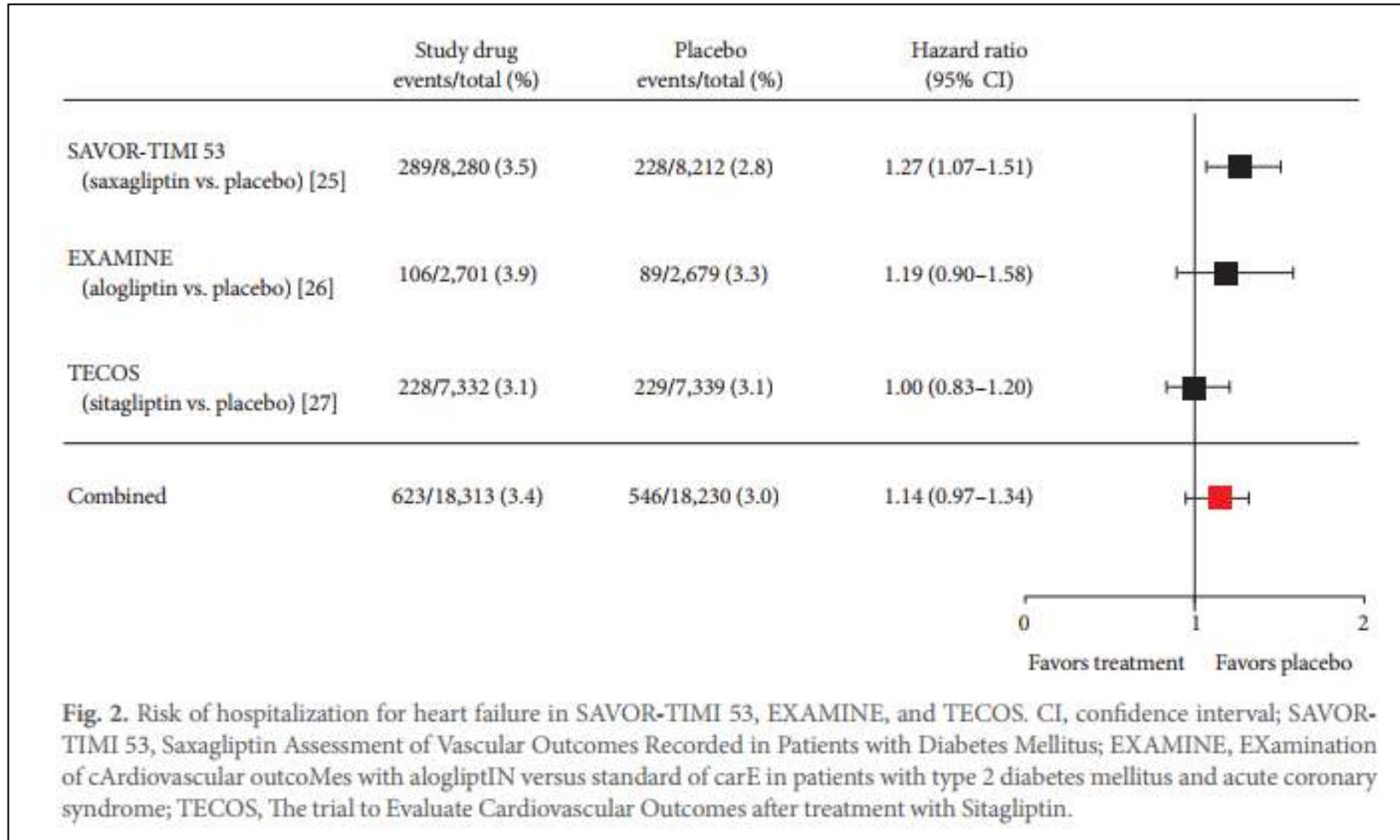
Time to CV death, non-fatal MI, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina



CI, confidence interval; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; T2DM, type 2 diabetes; UA, unstable angina.

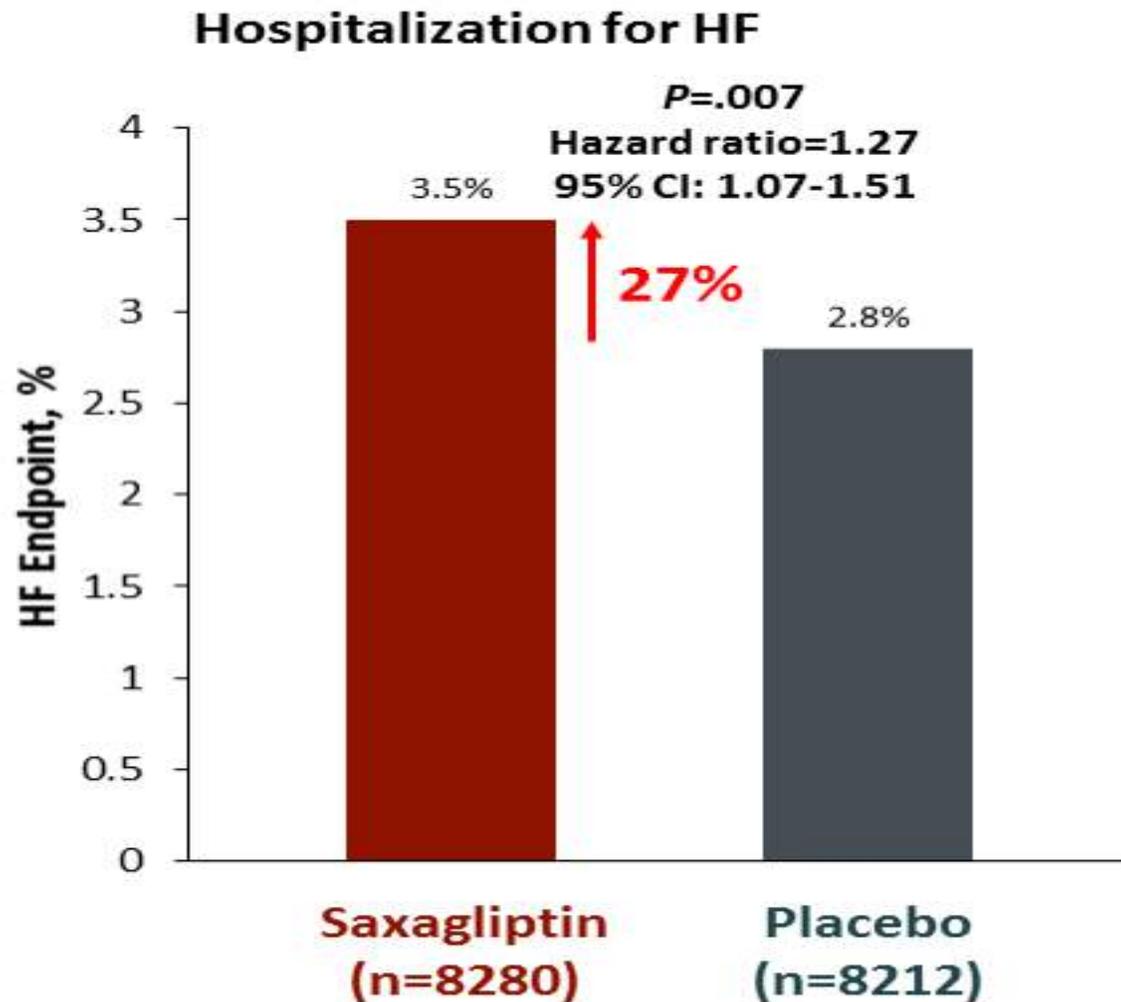
White *et al.* *N Engl J Med* 2013;369(14):1327–35; Sciria *et al.* *N Engl J Med* 2013 Oct 3;369(14):1317–26; Green *et al.* *N Engl J Med* 2015;16;373(3):232–42; Pfeffer MA *et al.* *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257

Hospitalización por insuficiencia cardiaca con iDPP4



Saxagliptina. Estudio SAVOR

Insuficiencia cardíaca



Alogliptina e Insuficiencia Cardíaca

	All patients		History of heart failure at baseline		No history of heart failure at baseline	
	Alogliptin (n=2701)	Placebo (n=2679)	Alogliptin (n=771)	Placebo (n=762)	Alogliptin (n=1930)	Placebo (n=1917)
Cardiovascular death and hospital admission for heart failure	201 (7.4)	201 (7.5)	107 (13.9)	120 (15.7)	94 (4.9)	81 (4.2)
Hazard ratio (95% CI)	1.00 (0.82-1.21)		0.90 (0.70-1.17)		1.14 (0.85-1.54)	
p value	0.976		0.446		0.337	
p _{interaction} for treatment and history of heart failure	-		0.221		-	
Cardiovascular death*	112 (4.1)	130 (4.9)	55 (7.1)	69 (9.1)	57 (3.0)	61 (3.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.85 (0.66-1.10)		0.77 (0.54-1.09)		0.92 (0.64-1.32)	
p value	0.212		0.141		0.643	
p _{interaction} for treatment and history of heart failure	-		0.508		-	
Hospital admission for heart failure	106 (3.9)	89 (3.3)	63 (8.2)	65 (8.5)	43 (2.2)	24 (1.3)
Hazard ratio (95% CI)	1.19 (0.90-1.58)		1.00 (0.71-1.42)		1.76 (1.07-2.90)	
p value	0.220		0.996		0.026	
p _{interaction} for treatment and history of heart failure	-		0.068		-	

*Analysis includes all cardiovascular deaths, including those that followed heart failure that were not counted in the analysis of the composite endpoint.

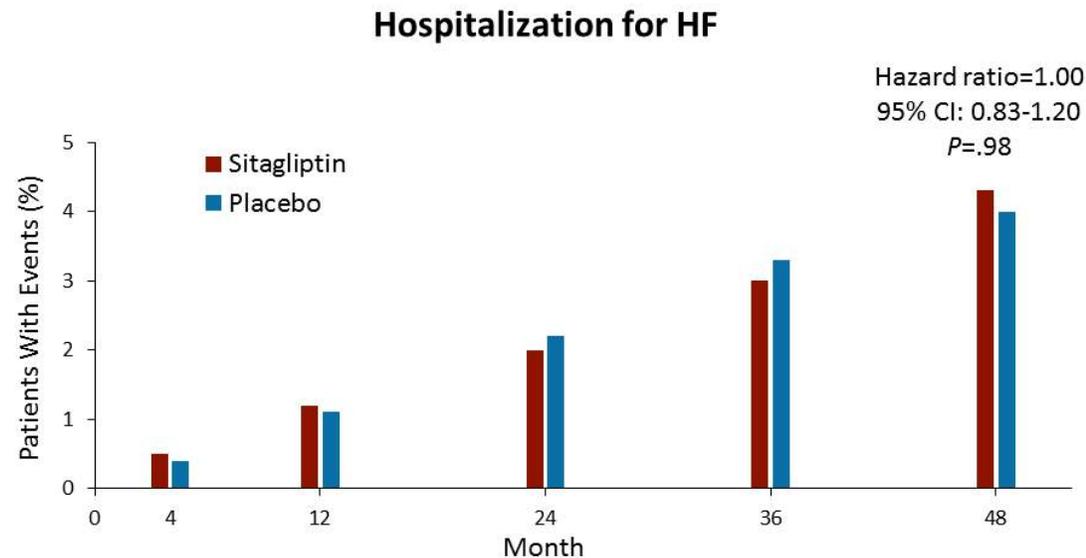
Table 4: Risk of events assessed in the post-hoc analysis, by history of heart failure

Zannad F, et al. *Lancet* 2015;385:2067-76

Nuevos datos en seguridad cardiovascular con antidiabéticos orales. Estudio **TECOS**

INHIBIDORES DPPIV CON PERFIL DE SEGURIDAD CV COMPLETO

TECOS: Hospitalization for HF



Green JB, et al. *N Engl J Med*. 2015 Jun 8. [Epub ahead of print]

Separata en español reproducida de
Diabetes, Obesity and Metabolism 2015; 17(11): 1085-1092
© 2015 John Wiley & Sons Ltd.

artículo original

Perfil de seguridad cardiovascular y riesgo de insuficiencia cardiaca con vildagliptina: metaanálisis de 17 000 pacientes

G. McInnes¹, M. Evans², S. Del Prato³, M. Stumvoll⁴, A. Schweizer⁵, V. Lukashevich⁶, Q. Shao⁶ y W. Kothny⁵

¹Instituto de Ciencias Médicas y Cardiovasculares, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido

²Hospital Universitario de Llandough, Cardiff, Reino Unido

³Departamento de Medicina Experimental y Clínica, Universidad de Pisa, Pisa, Italia

⁴División de Endocrinología, Hospital Universitario de Leipzig, Leipzig, Alemania

⁵Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EE. UU.

Objetivos: Mostrar el perfil de seguridad cardiovascular (CV) y el riesgo de insuficiencia cardiaca (IC) con vildagliptina a partir de un elevado grupo de estudios, incluyendo ensayos clínicos realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de alto riesgo, como los que presentan IC congestiva y/o alteración renal moderada/grave.

Métodos: Realizamos un metaanálisis retrospectivo de eventos CV adjudicados prospectivamente. Los datos a nivel de paciente fueron extraídos de 40 estudios de vildagliptina en fase III y IV, con diseño controlado, aleatorizado y doble ciego. La variable principal fue la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE; infarto de miocardio, ictus y muerte por causa CV). Las variables secundarias fueron las valoraciones de los componentes individuales de los MACE y los casos de IC (que necesitaran hospitalización o de nuevo inicio). El *risk ratio* (RR) de vildagliptina (combinación de la dosificación de 50 mg una vez al día y dos veces al día) frente a los comparadores (placebo y todos los tratamientos diferentes a vildagliptina) se calculó mediante el método de Mantel-Haenszel (M-H).

Resultados: De los 17 446 pacientes, 9599 recibieron vildagliptina (exposición: 9251,4 paciente-años) y 7847 recibieron comparadores (exposición: 7317,0 paciente-años). Los pacientes presentaban una media de edad de 57 años, de índice de masa corporal de 30,5 kg/m² (casi el 50 % eran obesos), de concentración de hemoglobina glucosilada del 8,1 % y de duración de la DM2 de 5,5 años. Se registró algún MACE en 83 pacientes tratados con vildagliptina (0,86 %) y en 85 pacientes tratados con un comparador (1,20 %), con un RR M-H de 0,82 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,61-1,11). Los RR relativos a los eventos individuales fueron similares. Se registraron casos de IC confirmada en 41 pacientes tratados con vildagliptina (0,43 %) y en 32 pacientes que recibieron un comparador (0,45 %), con un RR M-H de 1,08 (IC del 95 %: 0,68-1,70).

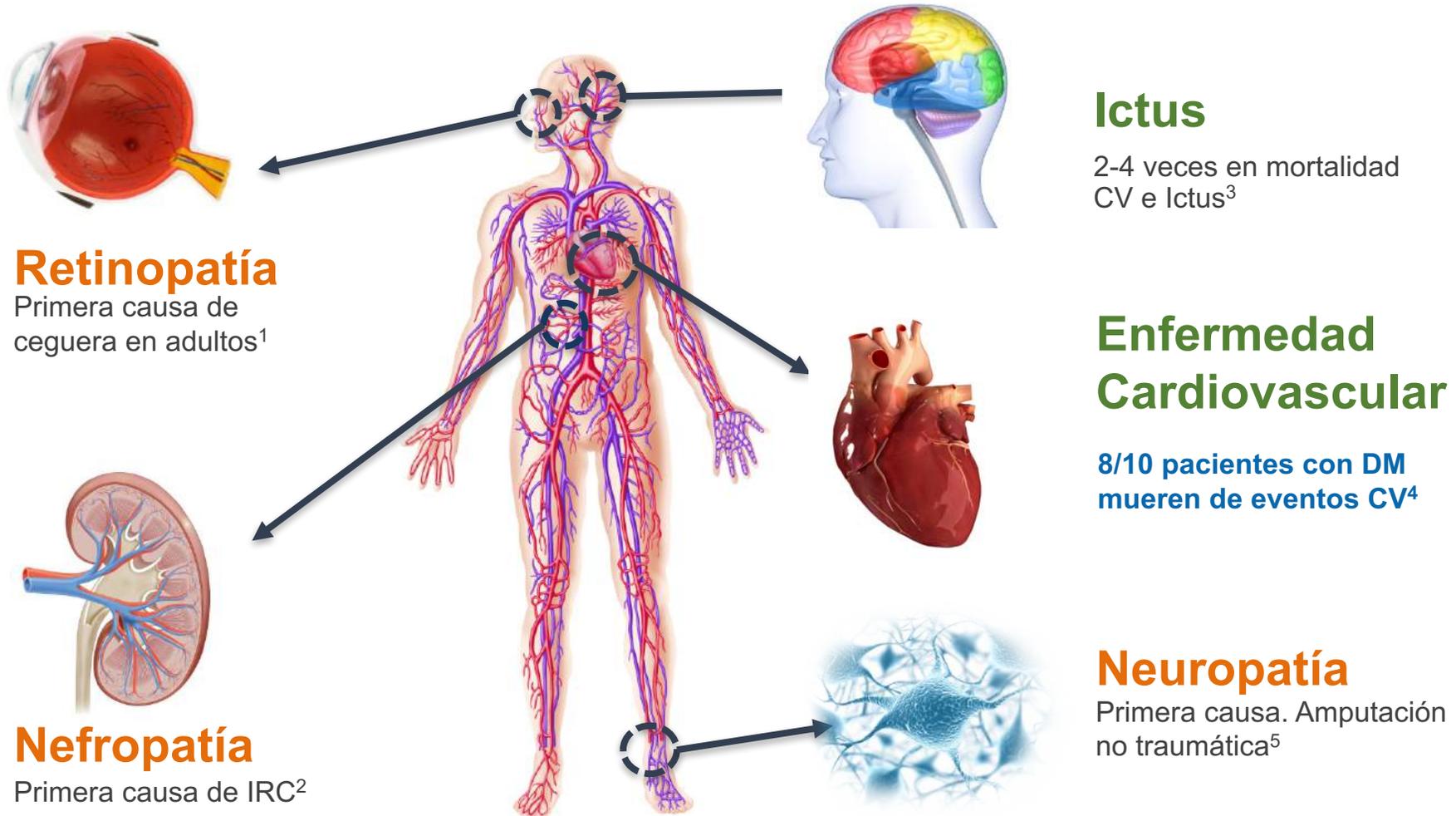
Conclusiones: Este gran metaanálisis indica que vildagliptina no se asocia a un mayor riesgo de eventos adjudicados como MACE respecto a los comparadores. Además, en este análisis no se observó un riesgo de IC significativamente mayor en los pacientes tratados con vildagliptina.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, fármaco antidiabético, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, metaanálisis

Fecha del envío: 15 de mayo de 2015; fecha de la primera decisión: 14 de junio de 2015; fecha de la aceptación final: 31 de julio de 2015



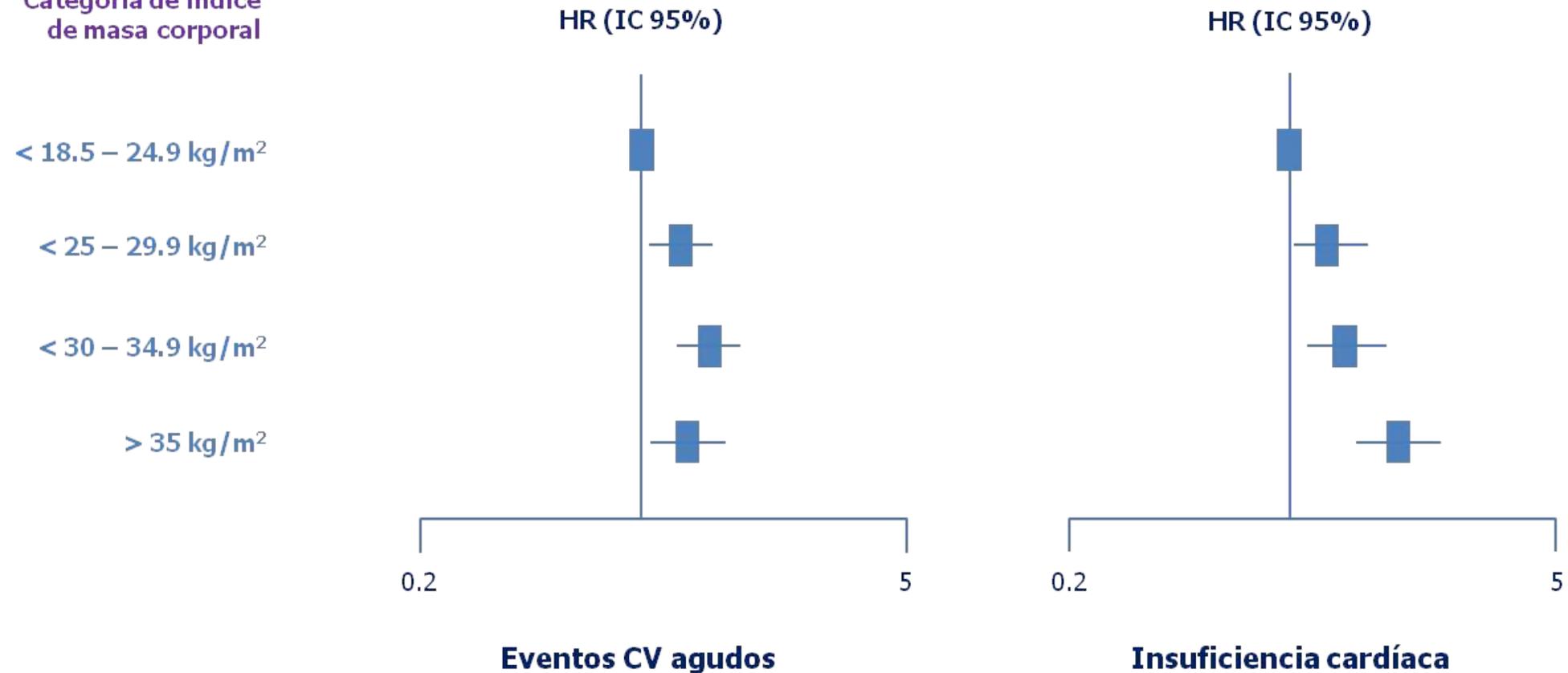
Complicaciones asociadas a la DM tipo 2



¹ Fong DS, et al. Diabetes Care. 2003; 26 [Suppl. 1]:S99–S102. ² Molitch ME, et al. Diabetes Care. 2003; 26 [Suppl.1]:S94–S98. ³ Kannel WB, et al. Am Heart J. 1990; 120:672–676. ⁴ Gray RP et al. In Textbook of Diabetes. 1997. ⁵ Mayfield JA, et al. Diabetes Care. 2003;26 [Suppl. 1]:S78–S79.

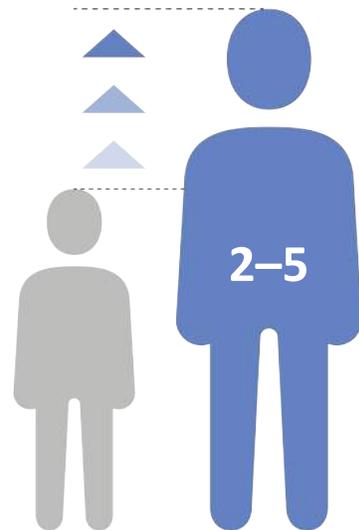
DM2: sobrepeso y obesidad incrementan los eventos CV e insuficiencia cardíaca

Categoría de índice de masa corporal



HR: hazard ratio
n = 10.568, seguimiento medio = 10,6 años

Las personas con DM tienen incrementado el riesgo de IC



La personas con DM tiene de 2-5 veces más riesgo de DM2



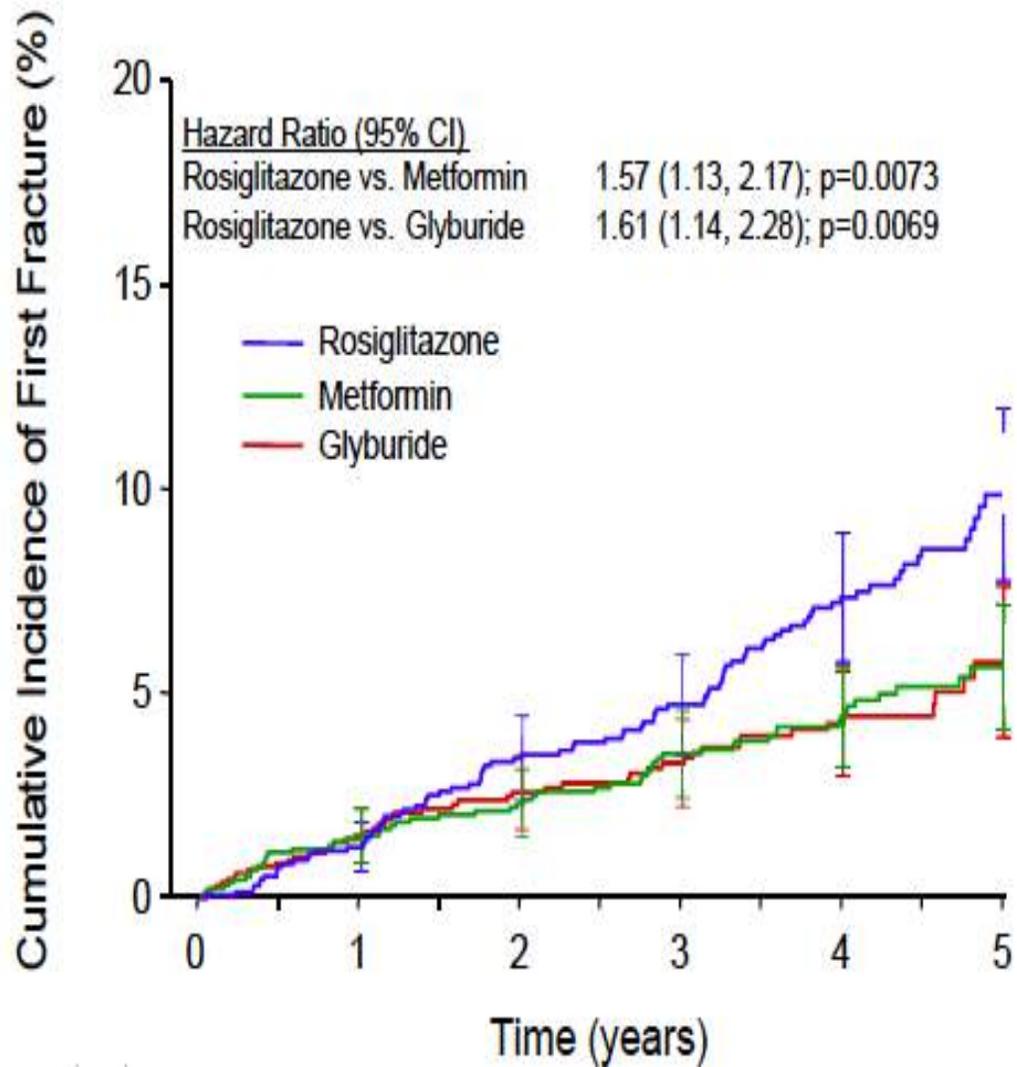
La DM confiere un 60-80% más de probabilidad de Muerte CV o mortalidad por cualquier causa en aquellos con IC

*Synthesised based on data from two clinical studies
1. Kannel WB *et al. Am J Cardiol* 1974;34:29; 2. Cubbon RM *et al. Diab Vasc Dis Res* 2013;10:330; 3. MacDonald MR *et al. Eur Heart J* 2008;29:1377

Tabla 3.3. Distribución altas en UMI. 2013

Código CIE	Diagnóstico	Nº de altas	Porcentaje	Porcentaje acumulado
				9,5
				15,4
				19,8
				23,7
				27,5
				31,3
				34,3
				36,9
				39,2
				41,1
				43,1
				44,6
				46,1
				47,5
				48,7
41			1,2	49,9
250	Diabetes mellitus	7.512	1,2	51,1

- De todas las altas que se dieron en España en 2016, el 18.9% son en M.Interna (705000 pacientes).
- El 30-40% de nuestros ingresos son diabéticos.
- La edad media de los ingresados en MI son 72 años para varones y 76 años en mujeres
- La principal causa de ingreso en mayores de 65 años es la IC.
- Del total de altas de IC dados en España por IC entre el 70-80% corresponden a la Medicina Interna según los datos de los estudios RECALMIN Y RECALCAR.



Ratio de riesgo (IC 95%) de insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular con rosiglitazona/pioglitazona versus control

Scroll horizontally to view the whole table

	Rosiglitazona	Pioglitazona	Ambos fármacos
ICC	2.18 (1.44-3.32)	1.32 (1.04-1.68)	1.72 (1.21-2.42)
Muerte CV	0.91 (0.63-1.32)	1.01 (0.51-2.01)	0.93 (0.67-1.29)

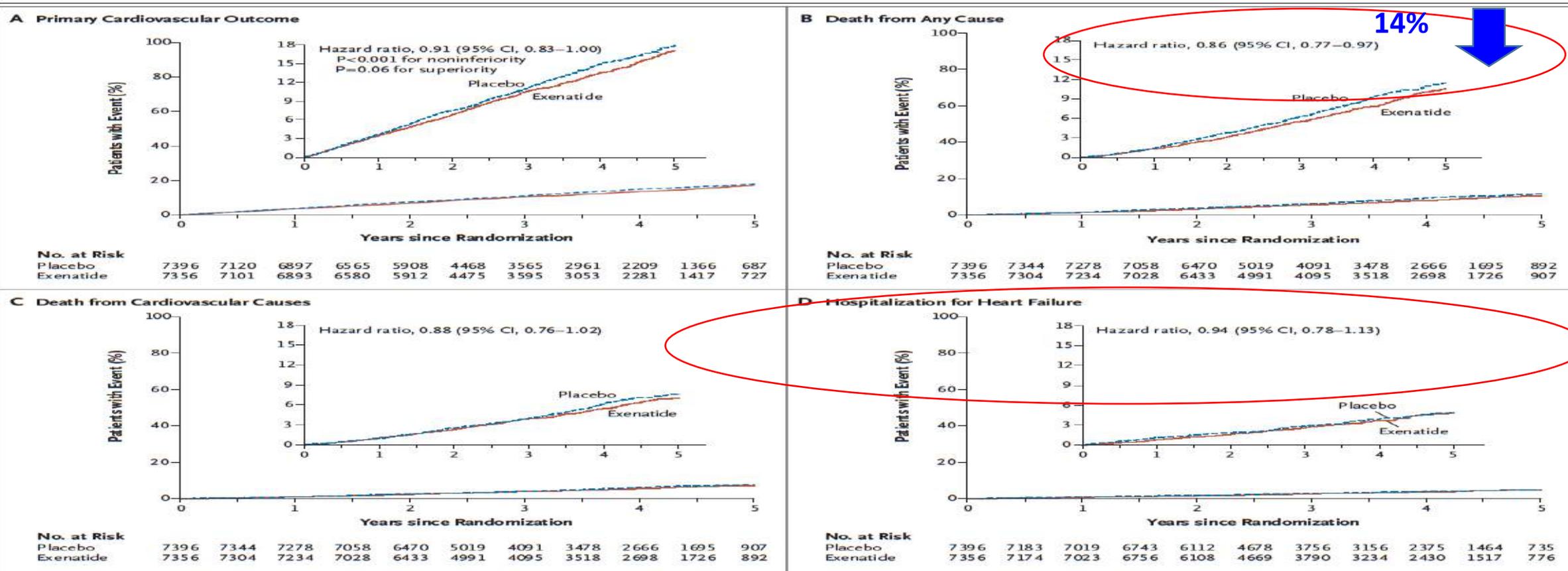
Table 2. Incidence Rates and Hazard Ratios, with Adjustment for Geographic Region, for the Primary Composite End Point, Its Components, and Other Efficacy Outcomes.

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

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.Med.Sci., M. Angelyn Bethel, M.D., Robert J. Mentz, M.D., Vivian P. Thompson, M.P.H., Yuliya Lokhnygina, Ph.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Juliana C. Chan, M.D., Jasmine Choi, M.S., Stephanie M. Gustavson, Ph.D., Nayyar Iqbal, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Steven P. Marso, M.D., Peter Öhman, M.D., Ph.D., Neha J. Pagidipati, M.D., M.P.H.,



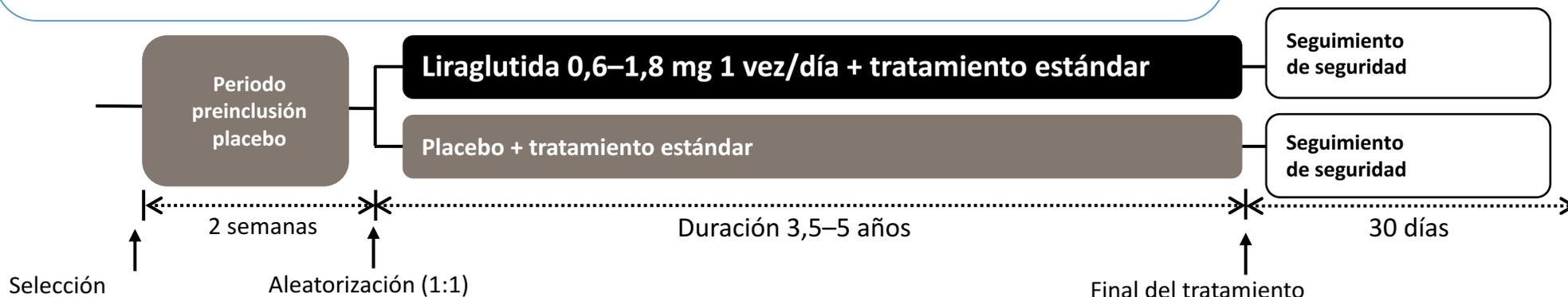
LEADER[®]

Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of cardiovascular outcome Results

Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes

9.340 pacientes

- Doble ciego
- Preinclusión placebo x 2 sem



Criterios de inclusión principales

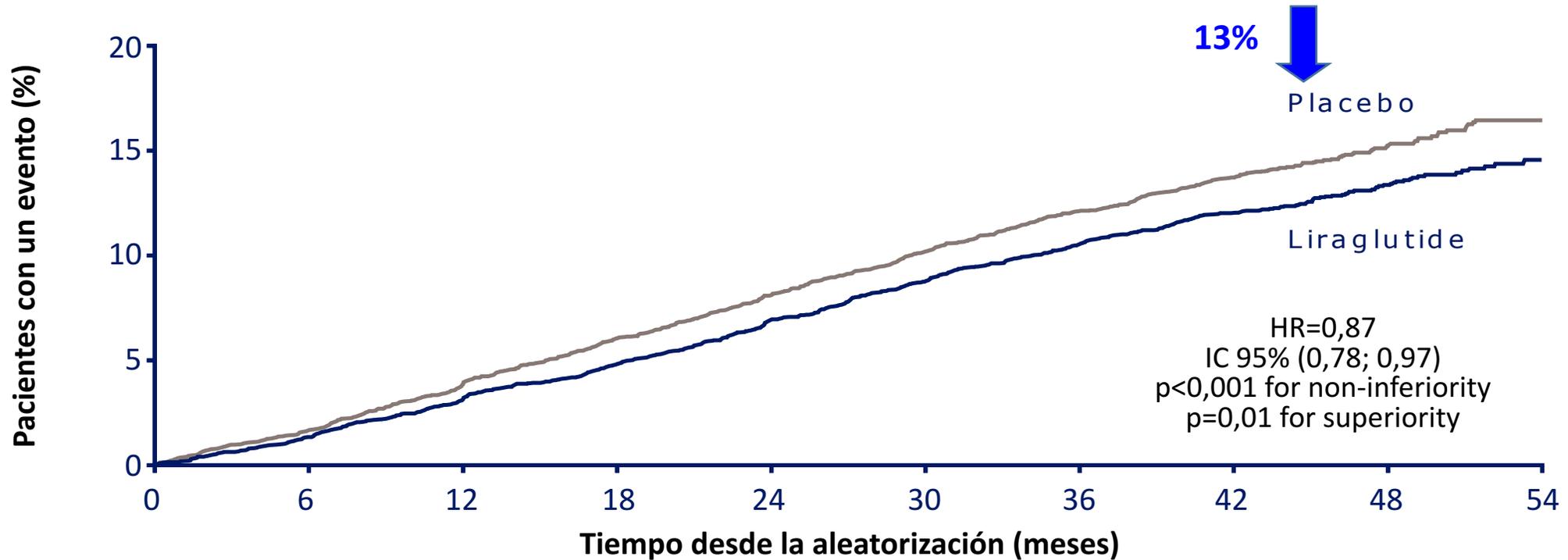
- DM2, HbA_{1c} ≥7,0%
- No haber recibido previamente fármacos hipoglucemiantes; ADOs y/o insulina basal/premezclas
- ≥50 años y enfermedad CV o insuficiencia renal crónica establecidas
- ≥60 años y factores de riesgo de enfermedad CV

Criterios de exclusión principales

- DM1
- Uso de arGLP-1, iDPP-4, pramlintida o insulina de acción rápida
- Antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 o de carcinoma medular de tiroides

Criterio de valoración principal

Muerte por causa CV, IM no mortal o ictus no mortal

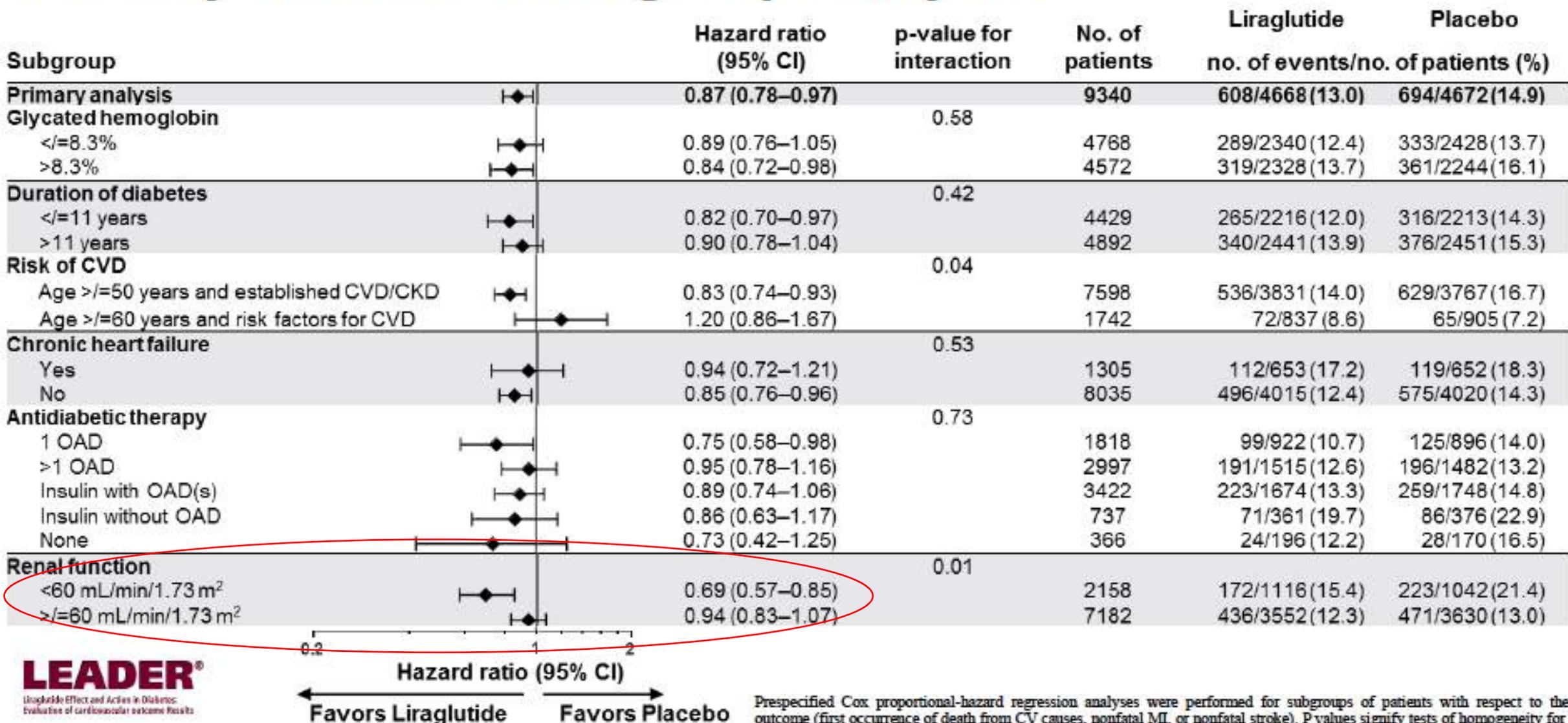


Pacientes en riesgo

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

En el análisis del tiempo hasta el primer evento, el criterio de valoración principal compuesto fue la primera aparición de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Las incidencias acumuladas se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier, y los hazard ratio con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los análisis de datos se truncan a los 54 meses, ya que menos del 10% de los pacientes tuvieron un tiempo de observación superior a 54 meses. IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

Primary outcome: Subgroup analyses



Prespecified Cox proportional-hazard regression analyses were performed for subgroups of patients with respect to the primary outcome (first occurrence of death from CV causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke). P values signify tests of homogeneity for between group differences with no adjustment for multiple testing. The percentages of patients with a first primary outcome between the randomization date and the date of last follow-up are shown. There were missing data for BMI in 5 patients in the liraglutide group and 4 in the placebo group and for the duration of diabetes in 11 patients in the liraglutide group and 8 in the placebo group.

Primary and secondary cardiovascular outcomes*

Outcome	Number of patients (%)		Hazard ratio (CI)	p-value
	Liraglutide	Placebo		
Primary outcome†	608 (13.0)	694 (14.9)	0.87 (0.78–0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	948 (20.3)	1062 (22.7)	0.88 (0.81–0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	447 (9.6)	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Death from CV causes	219 (4.7)	278 (6.0)	0.78 (0.66–0.93)	0.007
Death from non-CV causes	162 (3.5)	169 (3.6)	0.95 (0.77–1.18)	0.66
Myocardial infarction§	292 (6.3)	339 (7.3)	0.86 (0.73–1.00)	0.046
Fatal§	17 (0.4)	28 (0.6)	0.60 (0.33–1.10)	0.10
Non-fatal	281 (6.0)	317 (6.8)	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Silent§	62 (1.3)	76 (1.6)	0.86 (0.61–1.20)	0.37
Stroke§	173 (3.7)	199 (4.3)	0.86 (0.71–1.06)	0.16
Fatal§	16 (0.3)	25 (0.5)	0.64 (0.34–1.19)	0.16
Non-fatal	159 (3.4)	177 (3.8)	0.89 (0.72–1.11)	0.30
Transient ischemic attack§	48 (1.0)	60 (1.3)	0.79 (0.54–1.16)	0.23
Coronary revascularization	405 (8.7)	441 (9.4)	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Hospitalization for UAP	122 (2.6)	124 (2.7)	0.98 (0.76–1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	248 (5.3)	0.87 (0.73–1.05)	0.14

LEADER®
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of cardiovascular outcome Results

*Hazard ratios and p-values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with treatment as a covariate.

†The primary composite outcome in the time-to-event analysis consisted of the first occurrence of death from cardiovascular causes (181 patients in the liraglutide group vs. 227 in the placebo group), non-fatal (including silent) myocardial infarction (275 vs. 304), or non-fatal stroke (152 vs. 163). The p-value is for superiority. ‡The expanded composite outcome included death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina pectoris or heart failure.

§This analysis was not prespecified. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; UAP: unstable angina pectoris.

ORIGINAL ARTICLE

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D.,
Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D.,
Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D.,
Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D.,
Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D.,
and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators*

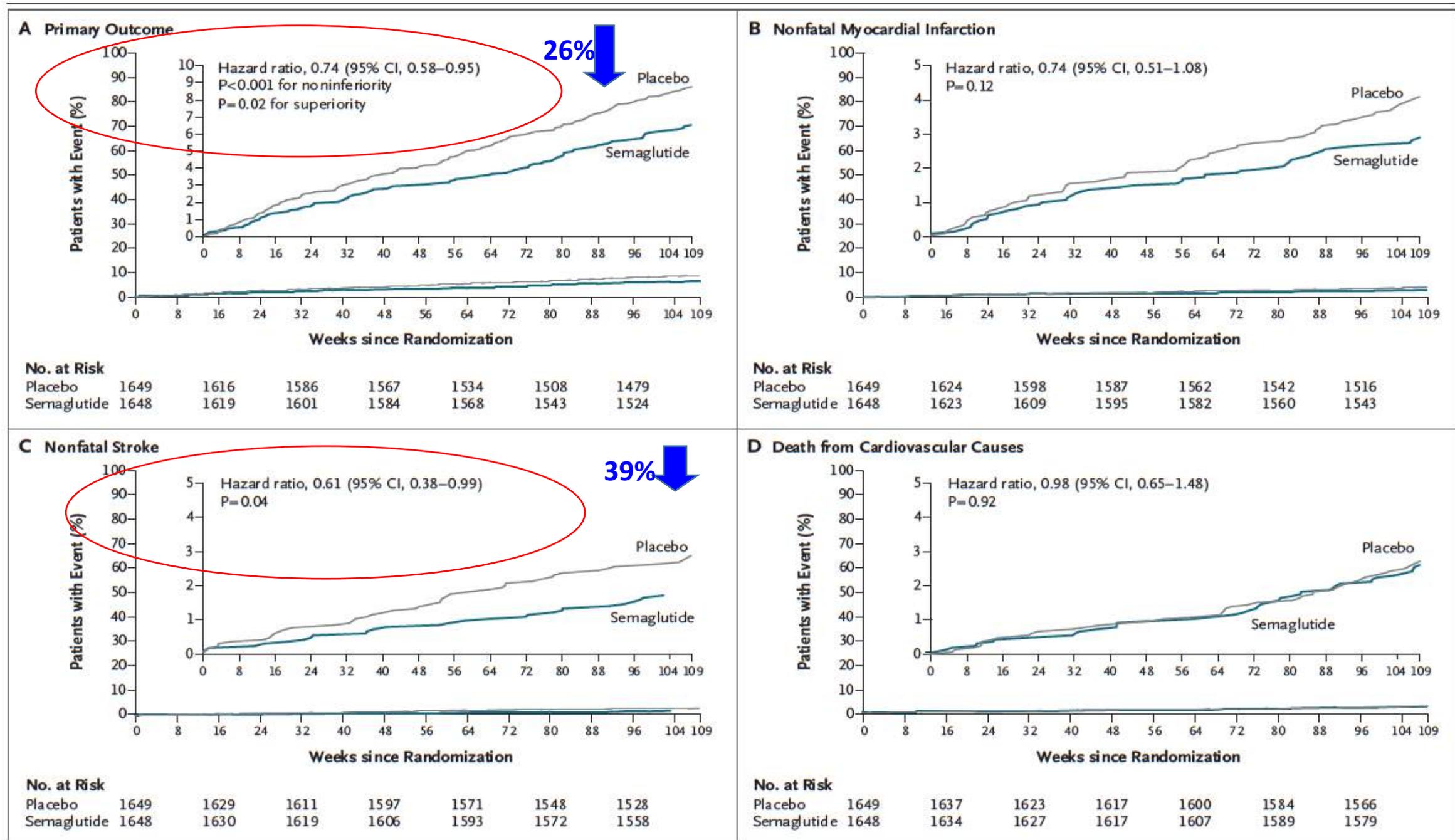


Figure 1. Cardiovascular Outcomes.

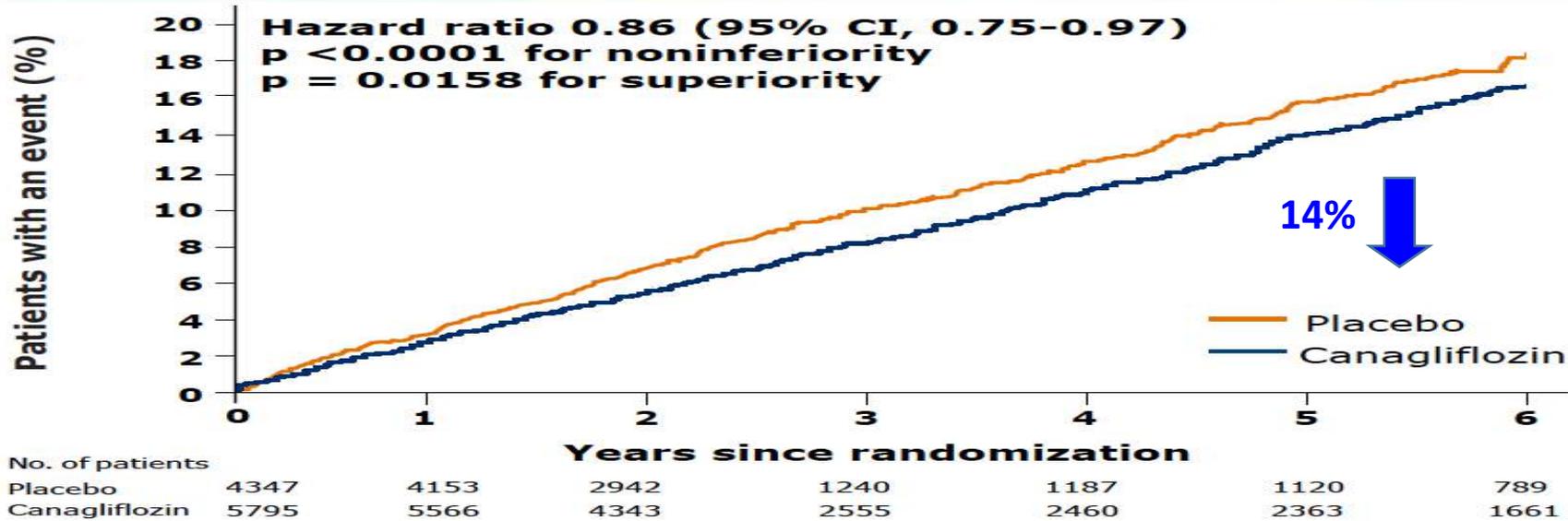
ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D.,
Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D.,
Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D.,
Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch.,
for the CANVAS Program Collaborative Group*

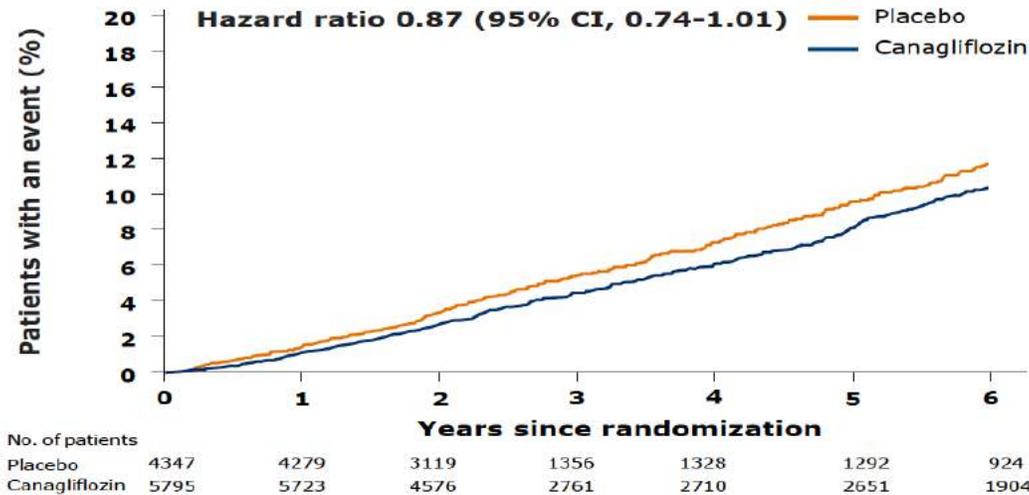
Primary MACE Outcome

CV Death, Nonfatal Myocardial Infarction or Nonfatal Stroke



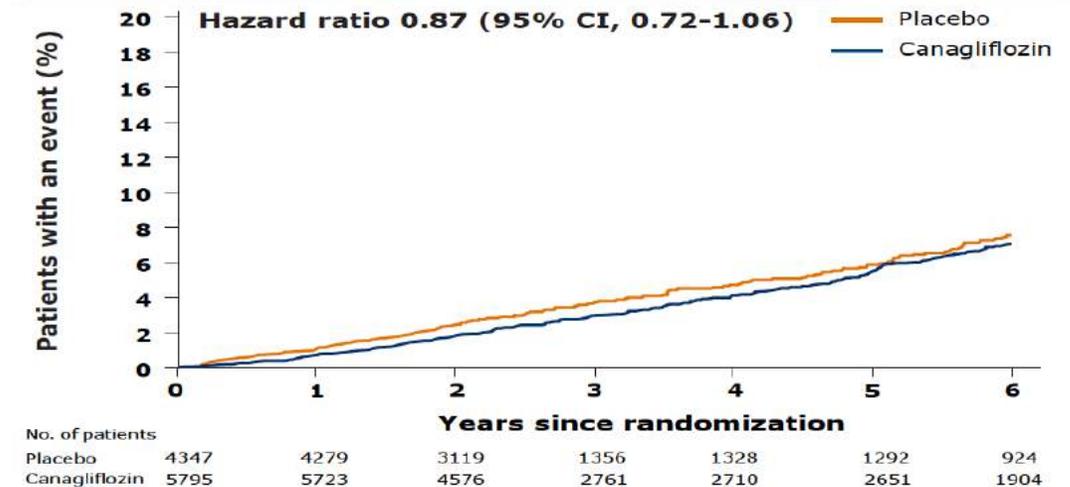
Intent-to-treat analysis

All-Cause Mortality



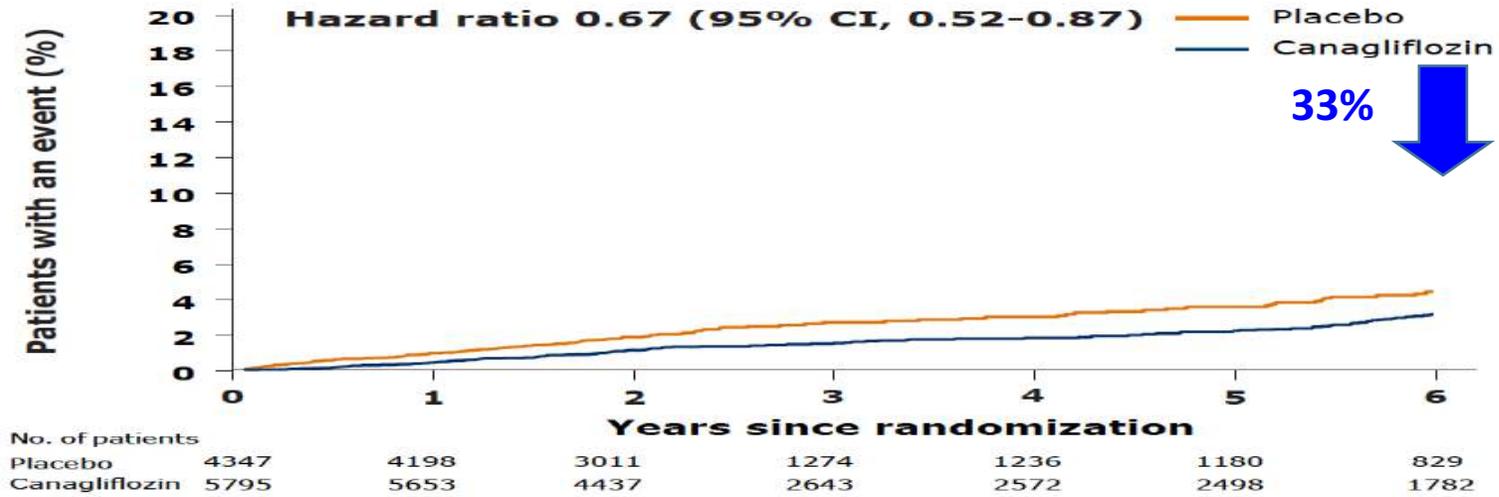
Intent-to-treat analysis

CV Death Component of Primary Outcome



Intent-to-treat analysis

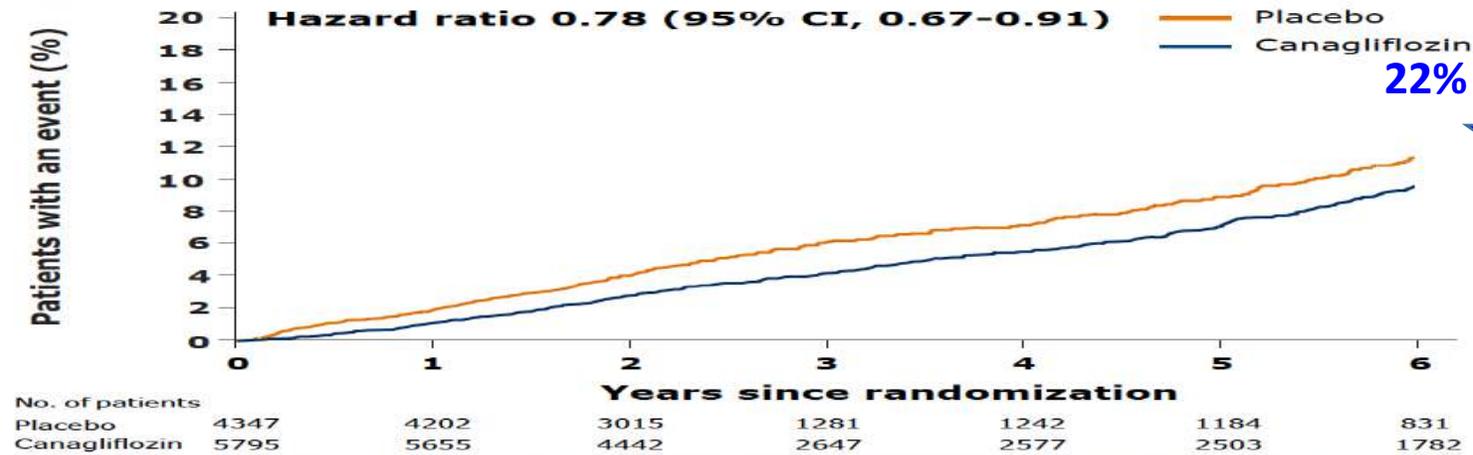
Hospitalization for Heart Failure



Intent-to-treat analysis



CV Death or Hospitalization for Heart Failure



Intent-to-treat analysis



Canagliflozin For Prevention Of Heart Failure In Type 2 Diabetes: Results From The CANVAS Program

Authors

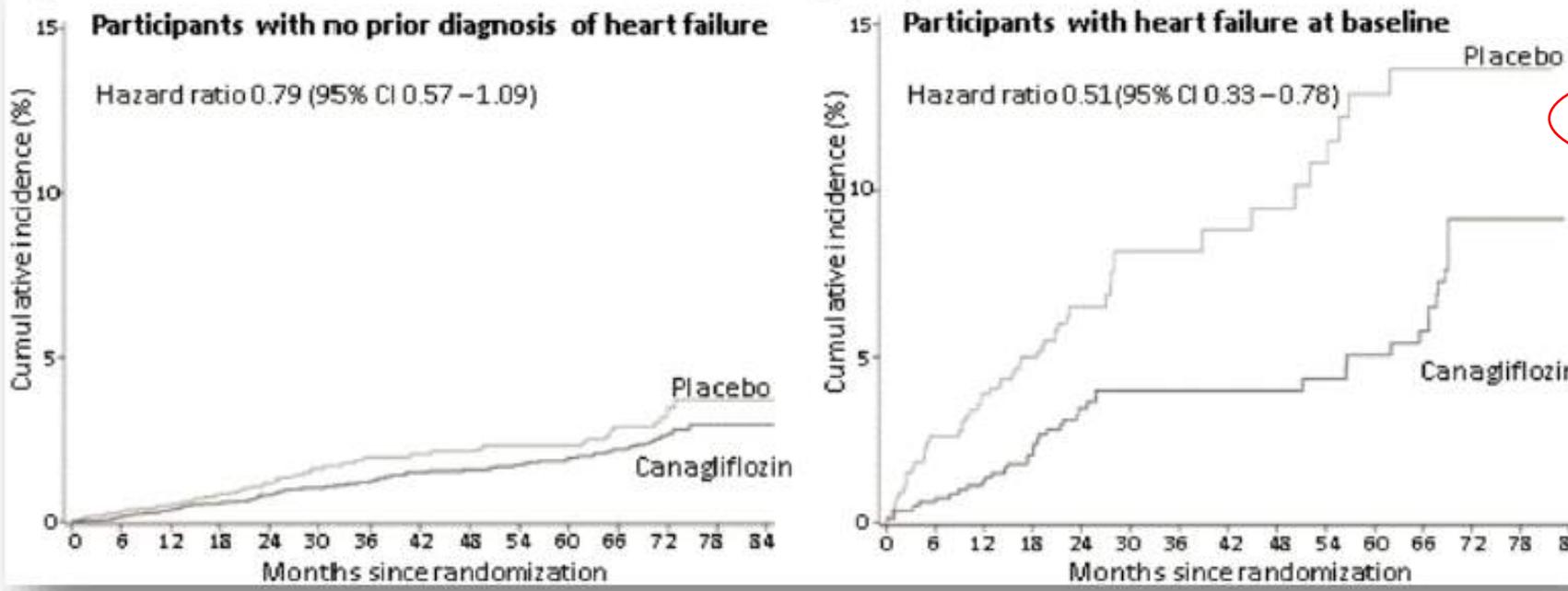
Gemma Figtree, Karin Rådholm, Scott Solomon, Kenneth W. Mahaffey, Vlado Perkovic, Dick De Zeeuw, Greg Fulcher, Tao Sun, Ngozi Erondu, Terrance D. Barrett, Mehul Desai, David R. Matthews, Bruce Neal, CANVAS Program collaborative group, Janssen Research & Development, LLC, Raritan, NJ, USA



ACC.18™

67th Annual Scientific Session & Expo

Figure. Time from randomization to HF in the CANVAS Program by baseline history of HF.



49%



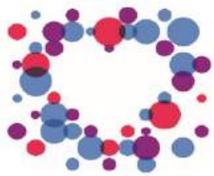
Pacientes con dx previo de IC HR 0.51 (95% CI 0.33-0.78) → Reducción del 49%

Pacientes sin dx de IC HR 0.79 (95% CI 0.57-1.09) → Reducción del 21%

ORIGINAL ARTICLE

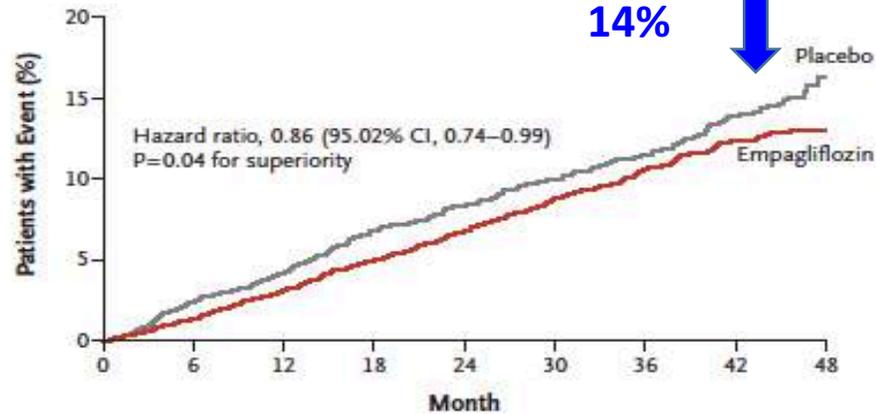
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators



EMPA-REG OUTCOME®

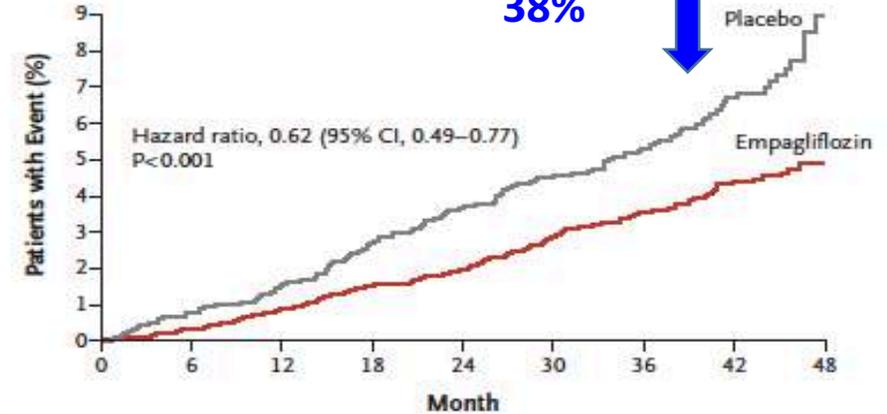
A Primary Outcome



No. at Risk

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

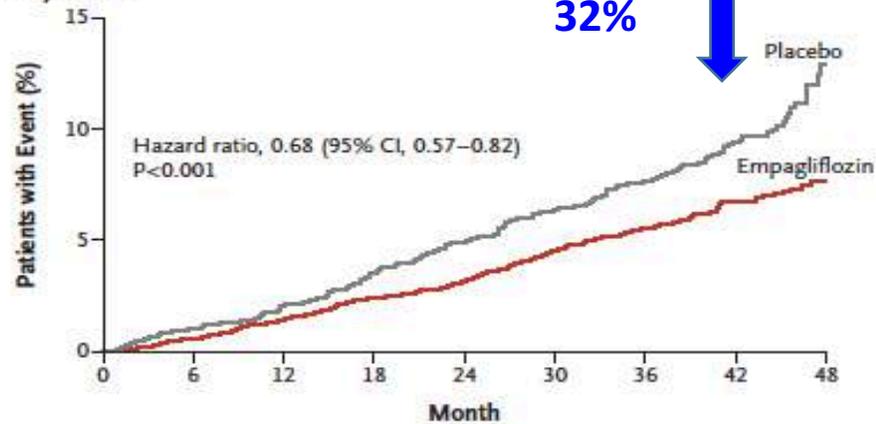
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

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

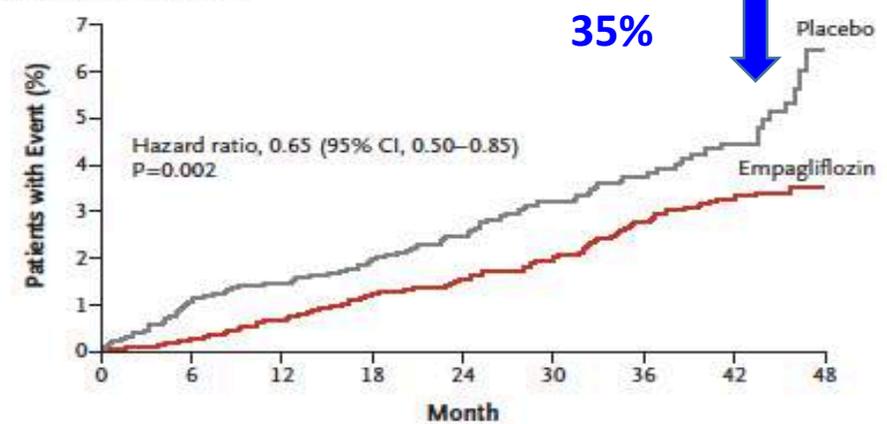
C Death from Any Cause



No. at Risk

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

D Hospitalization for Heart Failure

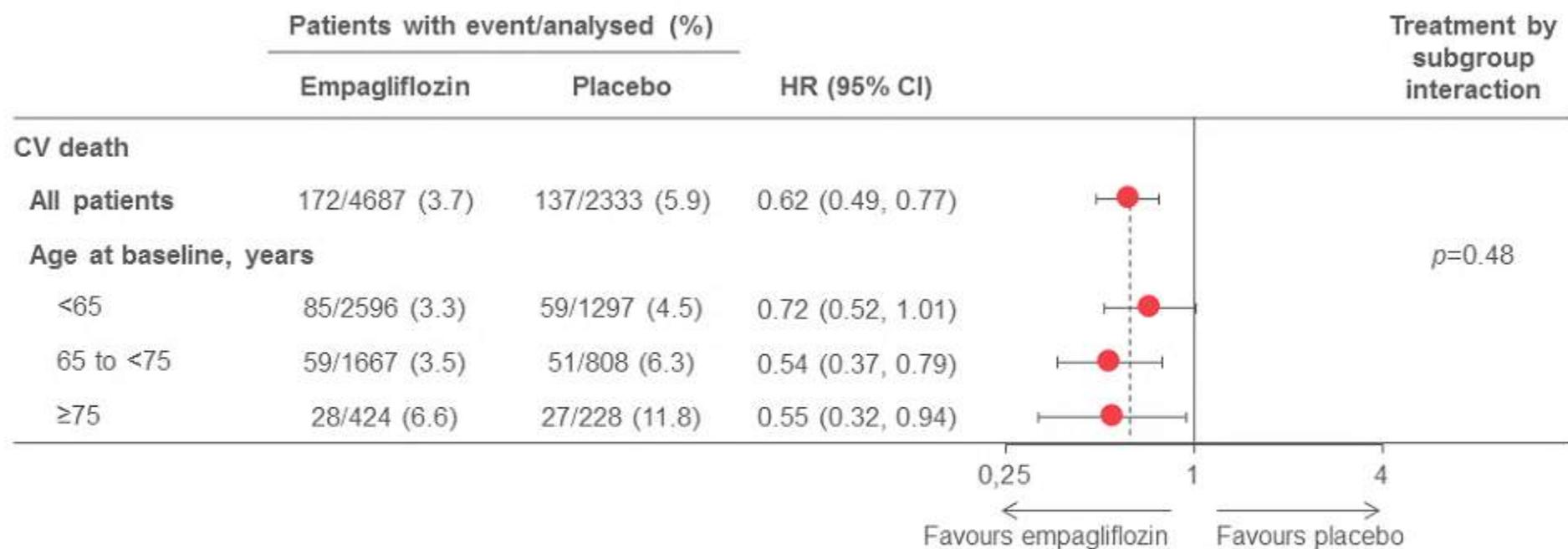


No. at Risk

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

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.4).



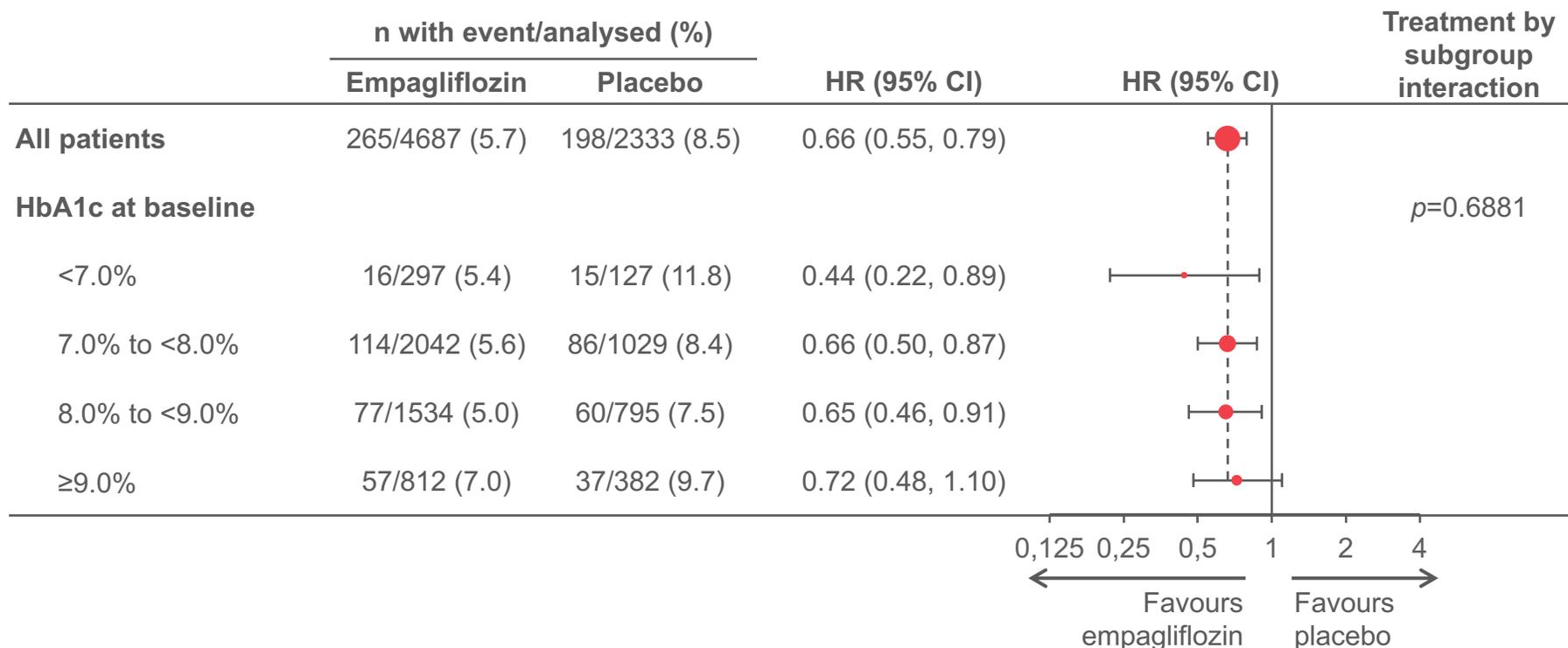
DAPA: Límite inicio **75 años**

EMPA: Límite inicio **85 años**

CANA: no límite establecido

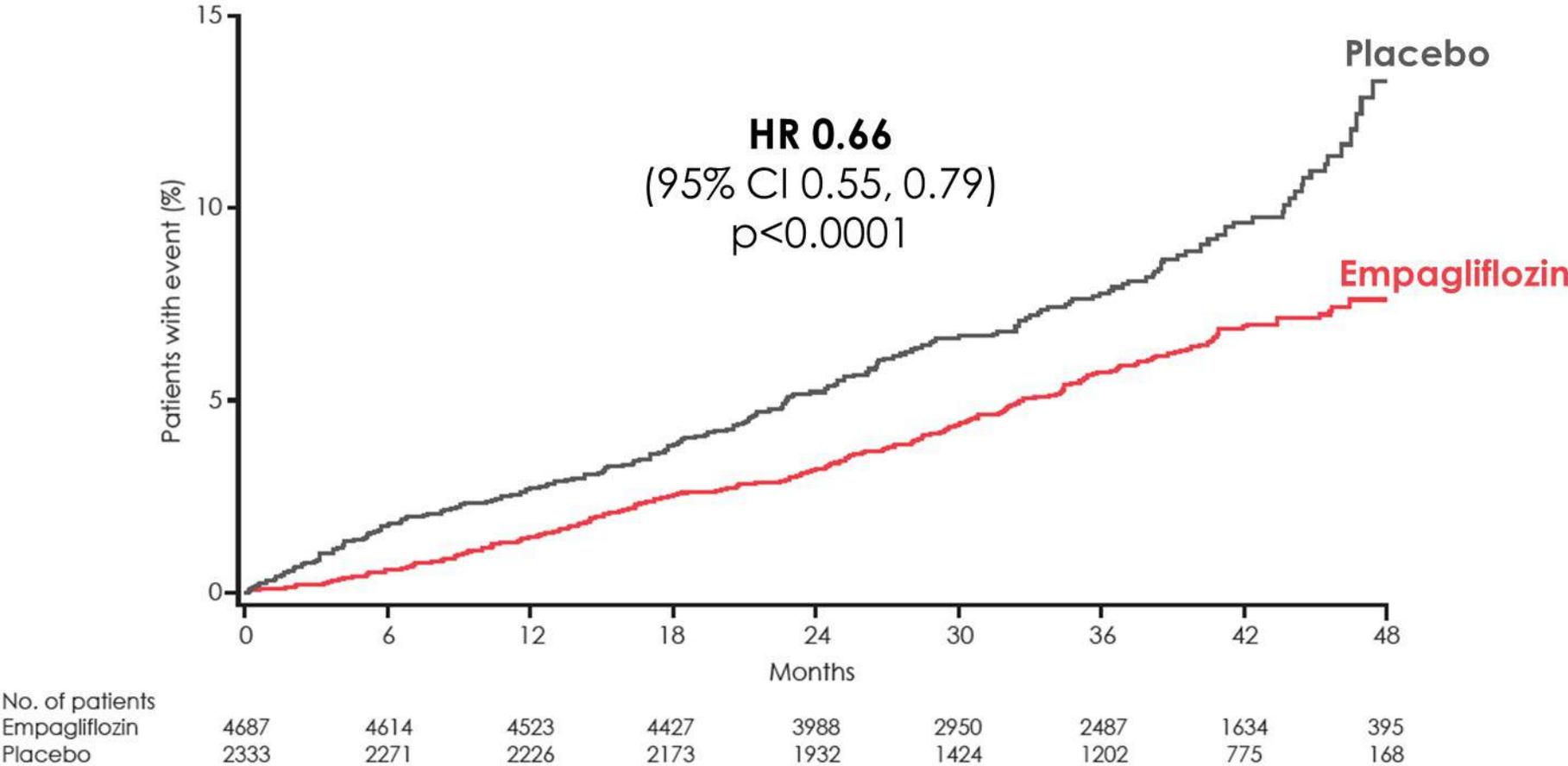
La Reducción del riesgo de hospitalización por IC o muerte CV fue consistente, independientemente del nivel de hb1ac del que se partía

Hospitalización por IC o muerte CV en función del nivel de hb1ac del que se parte; análisis posthoc



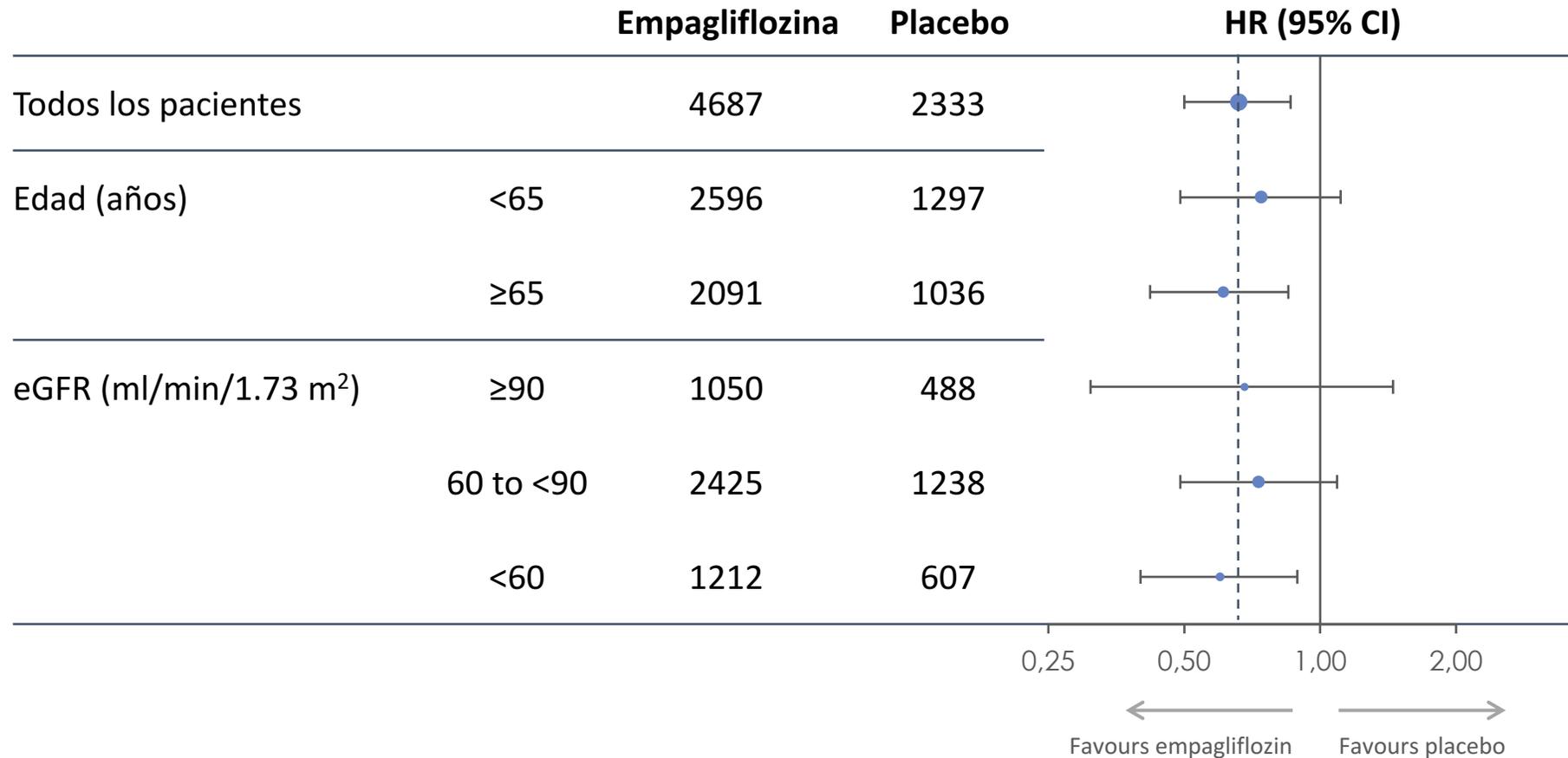
Empagliflozin is not indicated in all countries for CV risk reduction, and is not indicated for the treatment of heart failure
HbA1c, glycated haemoglobin; HbF, hospitalisation for heart failure
Fitchett D. *ESC-HF* 2017; oral presentation

Hospitalización por IC o muerte CV



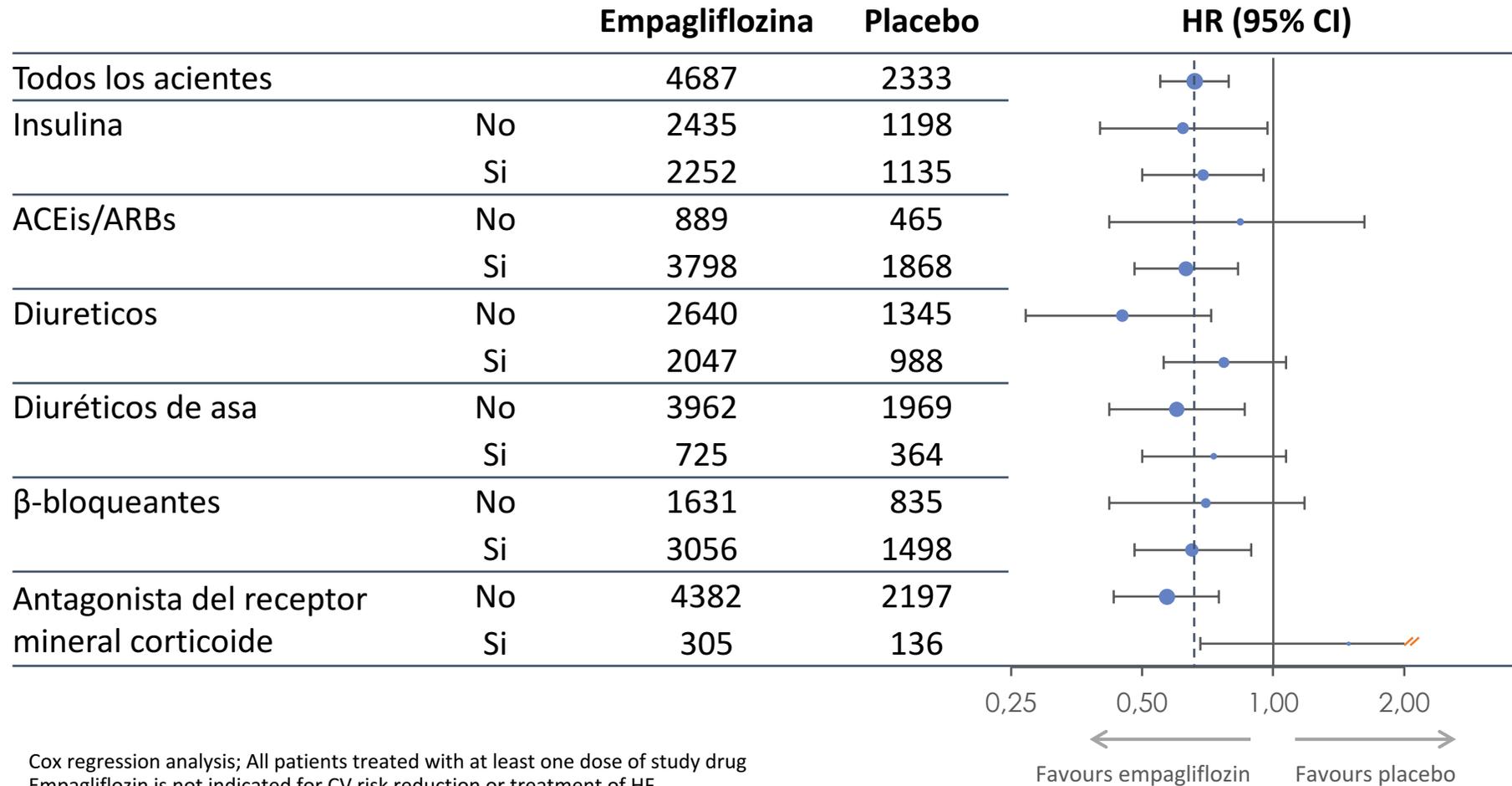
Cumulative incidence function. CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Hospitalización por IC según las características basales



Cox regression analysis; All patients treated with at least one dose of study drug
 Empagliflozin is not indicated for CV risk reduction or treatment of HF
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate;
 HHF, hospitalisation for HF; HR, hazard ratio
 Fitchett D *et al. Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehv728

Hospitalización por IC según la medicación de base

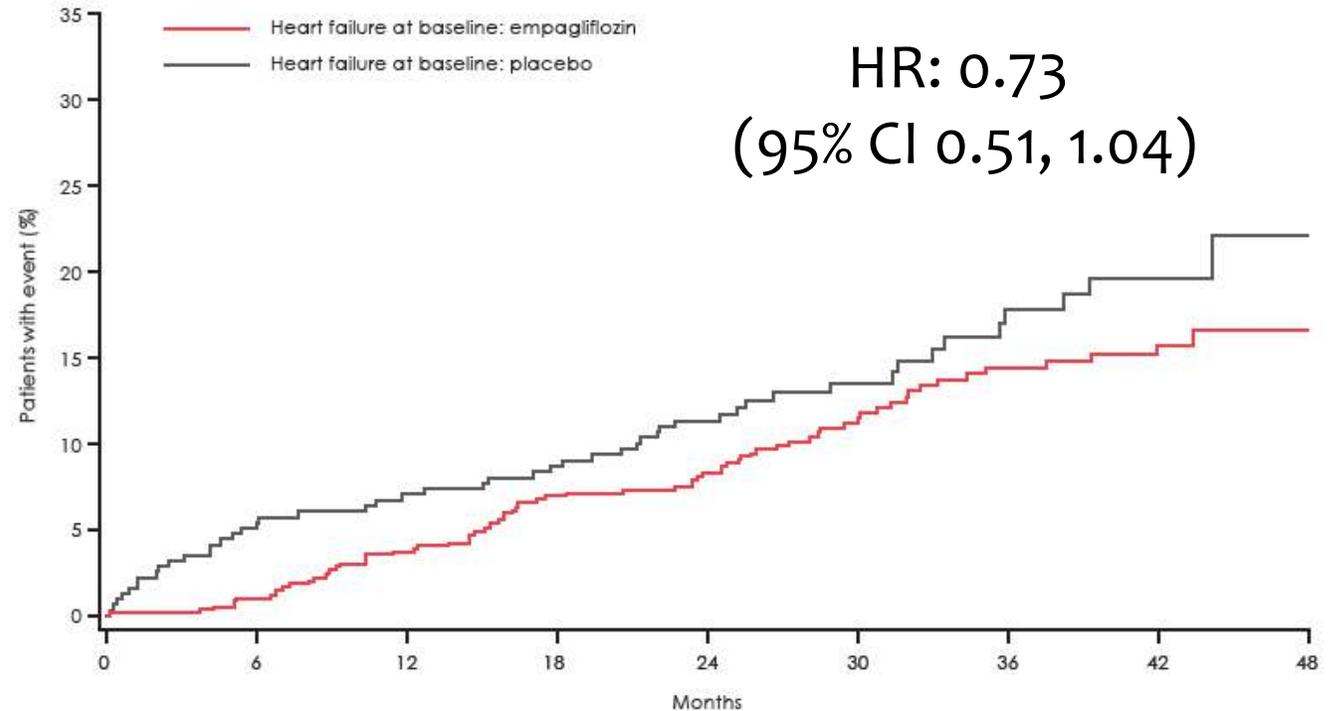


Cox regression analysis; All patients treated with at least one dose of study drug
 Empagliflozin is not indicated for CV risk reduction or treatment of HF
 ACEi, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker;
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate;
 HHF, hospitalisation for heart failure; HR, hazard ratio
 Fitchett D *et al. Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehv728

Efectos sobre la Hospitalización por IC o Muerte CV en pacientes con IC previa:

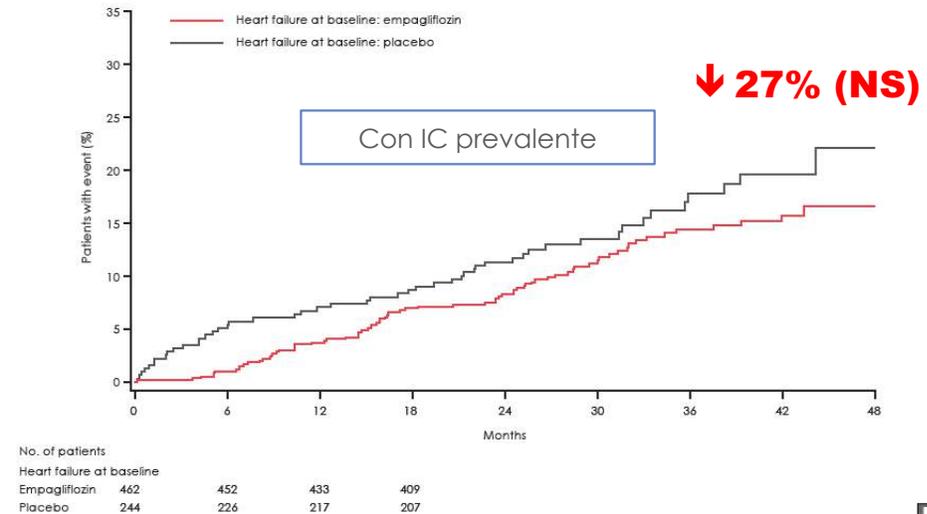
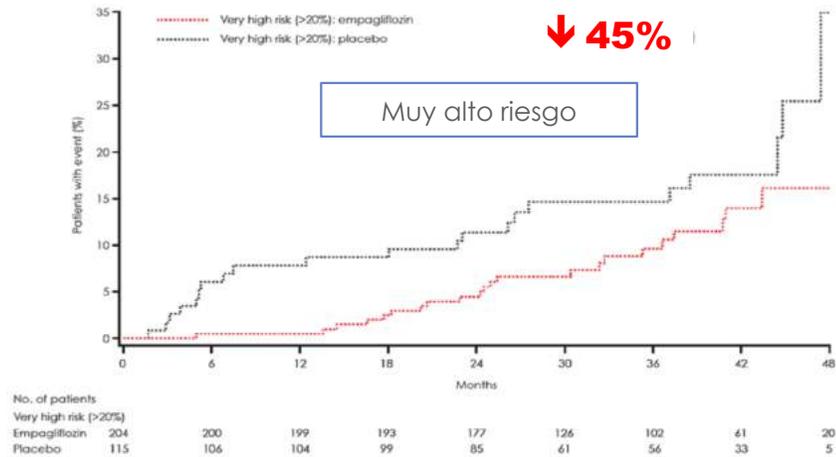
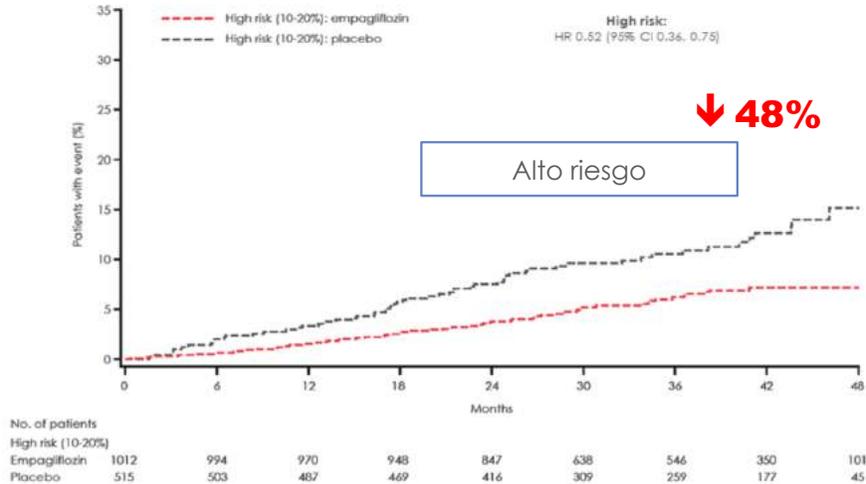
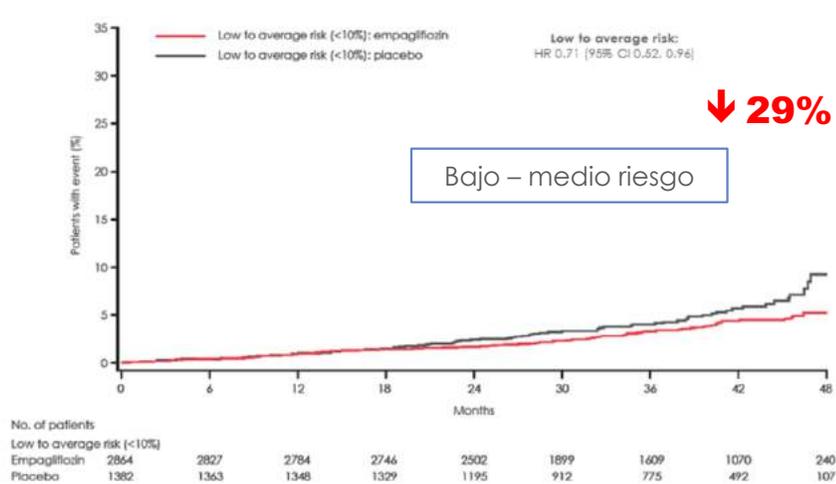
IC previa:

- Incidencia por 100 pt-año
 - Grupo Placebo : 8.55 (6.33, 11.11)
 - Grupo Empagliflozina: 6.36 (5.01, 7.88)

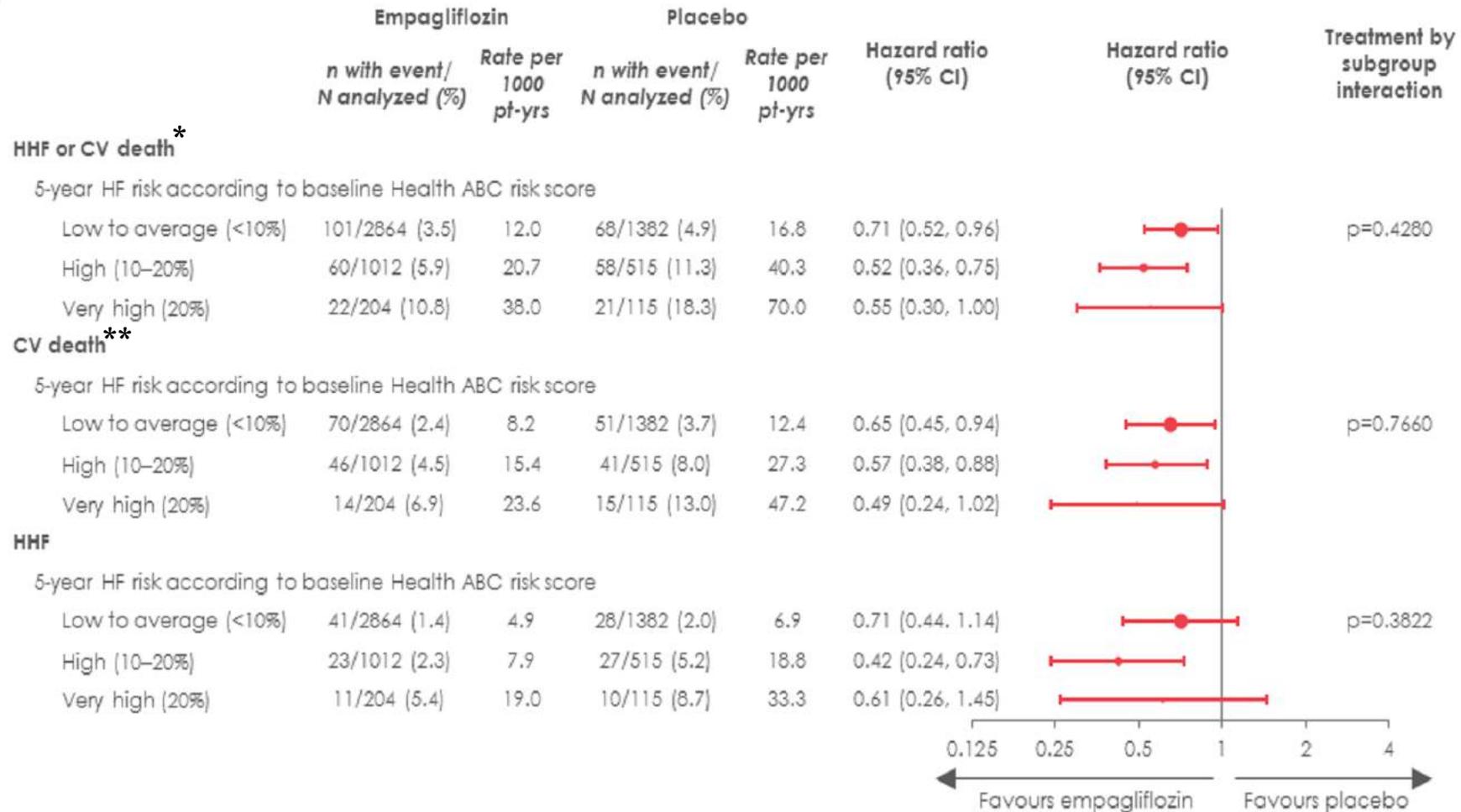


No. of patients									
Heart failure at baseline									
Empagliflozin	462	452	433	409	347	213	166	108	21
Placebo	244	226	217	207	174	98	74	44	2

HOSPITALIZACION POR IC o mortalidad CV



Consistencia de los efectos de Empagliflozina sobre la hospitalización por IC o mortalidad CV en pacientes según el riesgo previo de IC:



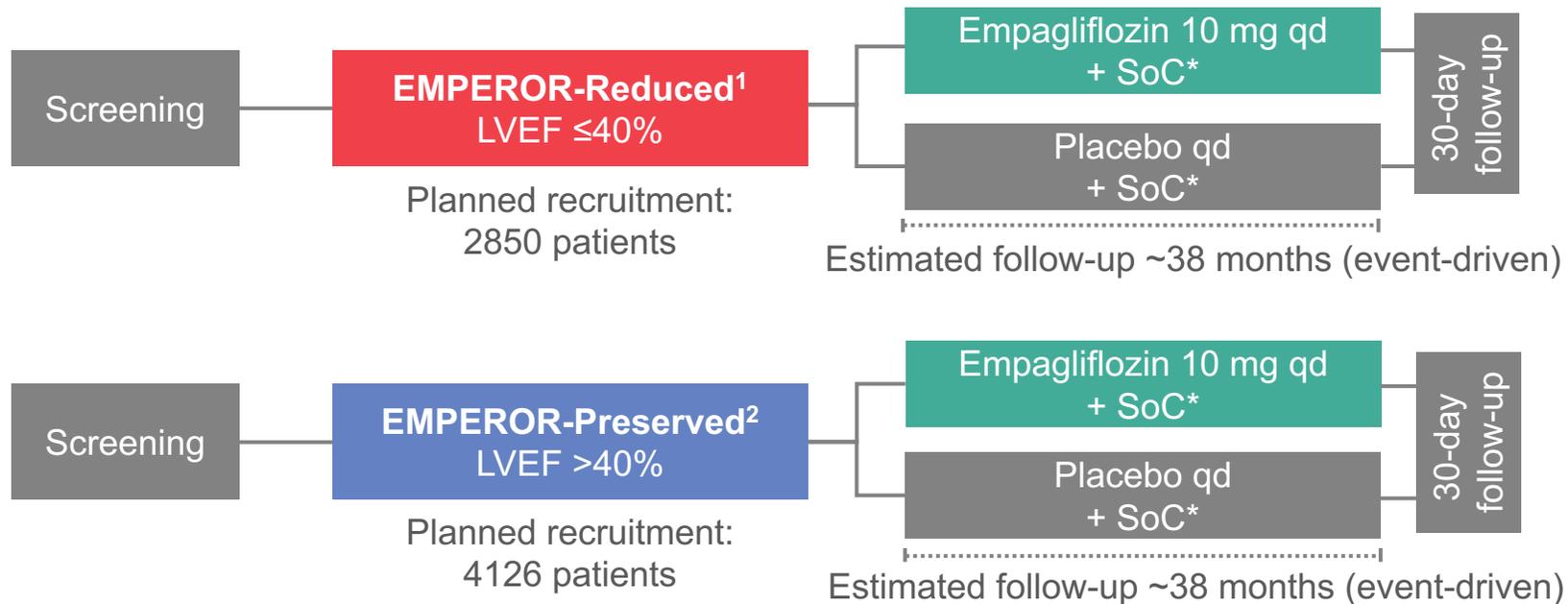
*:excluding fatal stroke
 **: including fatal stroke

EMPEROR-Reducido y EMPEROR-Preservada

Ensayos clínicos en IC

OBJETIVO PRIMARIO: Tiempo hasta el primer episodio de hospitalización por IC ó mortalidad CV.

Population: T2D and non-T2D, age ≥ 18 years, chronic HF (NYHA II–IV)



*Guideline-directed medical therapy

HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; SoC, standard of care

1. ClinicalTrials.gov NCT03057977; 2. ClinicalTrials.gov NCT03057951

Ensayos clínicos sobre iSGLT2 en IC

	EMPEROR-Preserved ¹	EMPEROR-Reduced ²	Dapa-HF ³
Sample size	4126	2850*	4500
Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with chronic HF[†] • Elevated NT-proBNP • eGFR ≥20 ml/min/1.73 m² 		<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic HFrEF[†] • Elevated NT-proBNP • eGFR ≥30 ml/min/1.73 m²
	HFpEF (LVEF >40%)	HFrEF (LVEF ≤40%)	HFrEF (LVEF ≤40%)
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Time to first event of adjudicated CV death or adjudicated HHF 		<ul style="list-style-type: none"> • Time to first occurrence of CV death, HHF or urgent HF visit
Key secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Individual components of primary endpoint <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality • All-cause hospitalisation • Time to first occurrence of sustained reduction of eGFR <ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in KCCQ 		<ul style="list-style-type: none"> • Total number of HHF or CV death • All-cause mortality • Composite of ≥50% sustained eGFR decline ESRD or renal death • Change from baseline in KCCQ
Start date	March 2017	March 2017	February 2017
Expected completion date	June 2020	June 2020	December 2019

*NT-proBNP-based enrichment of the population with patients at higher severity of HF; [†]NYHA class II–IV
 eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; HHF, hospitalisation for heart failure; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2

1. ClinicalTrials.gov NCT03057951; 2. ClinicalTrials.gov NCT03057977; 3. ClinicalTrials.gov NCT03036124

OBJETIVOS DE CONTROL EN PACIENTES CON DM2 ADA 2018

- 1. CONTROL GLUCÉMICO:

- Hb1ac < 7%.
- Glucemia en ayunas 80-130.
- Glucemia postprandial < 180.

Además estos grupos farmacológicos *no producen hipoglucemias* con lo que no solo son *eficaces sino también muy seguros.*

- 2. TA: < 140/90 (Ahora coincide con la SEH), pudiendo ser más estricto en pacientes jóvenes, con riesgo de ictus y con nefropatía (IECAS, ARA II).

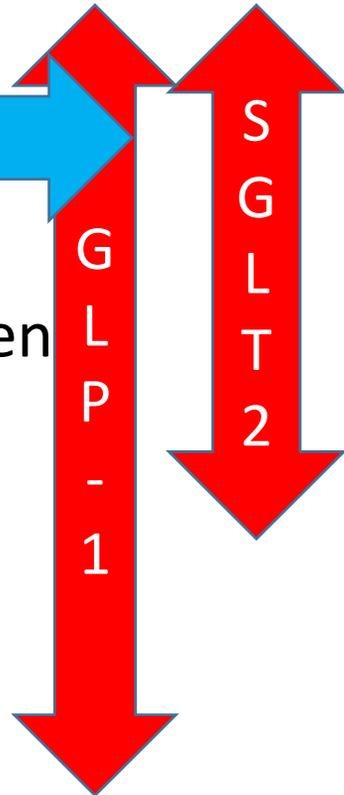
- 3. Lograr y mantener un peso adecuado, si es posible IMC < 25 Kg/m².

- 4. Control lipídico.

- A. ESC 2016:

- I. LDL < 70-100 mg/dl.
- II. TG < 150 mg/dl.
- III. HDL > 40 (V) y > 50 (M)

- 5. Abandono tabáquico.



Algoritmo de tratamiento de la DM2 según la situación clínica

Diagnóstico de DM2

Situación clínica

Anciano con demencia moderada-severa o frágil

Metformina
IDPP-IV^(a)
Insulina basal^(b)

Anciano activo

Metformina +
ISGLT2^(c) o
AR GLP-1^(d) o
IDPP-IV^(a)

ERC estadio IIIB a V

Metformina^(e)
IDPP-IV^(a)
AR GLP-1^(f)
Insulina basal
Pioglitazona
Repaglinida

Obesidad grado I-III

Metformina
AR GLP-1^(f)
ISGLT2^(g)

DM2 de 10 o más años de evolución

Metformina
ISGLT2^(h)
AR GLP-1

DM2 e IC

Metformina
ISGLT2^(h)
AR GLP-1
Sitagliptina

DM2 y ECV

Metformina
AR GLP-1^(d) o
ISGLT2^(c)
IDPP-IV^(a)
Insulina glargina o
degludec
Pioglitazona⁽ⁱ⁾

Sobrepeso

Metformina
iSGLT2

^(a) Sitagliptina, saxagliptina y alogliptina son seguros desde el punto de vista CV. Saxagliptina no aumenta la IC, Saxagliptina lo hace un 27%, Alogliptina tiene una tendencia no significativa a aumentarla, sobretodo en los que nunca han tenido IC; Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV, pero si un estudio observacional y un meta-analisis en el que parece ser neutro desde el punto de vista CV y la IC; Linagliptina podria ser recomendable por administrarse siempre a dosis fija en quien tiene una ERC con FG variable, estando pendiente de sus estudios de seguridad CV (CAROLINA y CARMELINA).

^(b) Seria preferible sobre cualquier insulina la insulina glargina U300 y la insulina degludec por producir menos hipoglucemias totales y nocturnas que las otras.

^(c) Empagliflozina y canagliflozina estarian indicados en caso de normopeso o sobrepeso con ECV, ambos mejoran el MACE y empagliflozina tambien la mortalidad CV y total.

^(d) Liraglutida seria recomendable en caso de Obesidad y ECV.

^(e) Metformina sólo está indicado en ERC estadio IIIB a dosis máxima de 1000 mg/24h, pero no en ERC estadio IV-V.

^(f) Liraglutida y dulaglutida son los únicos que en su ficha técnica permiten su uso hasta FG de 15ml/min.

^(g) Empagliflozina y Canagliflozina pueden usarse a dosis bajas hasta FG de 45ml/min y Dapagliflozina hasta FG de 60 ml/min incluidos.

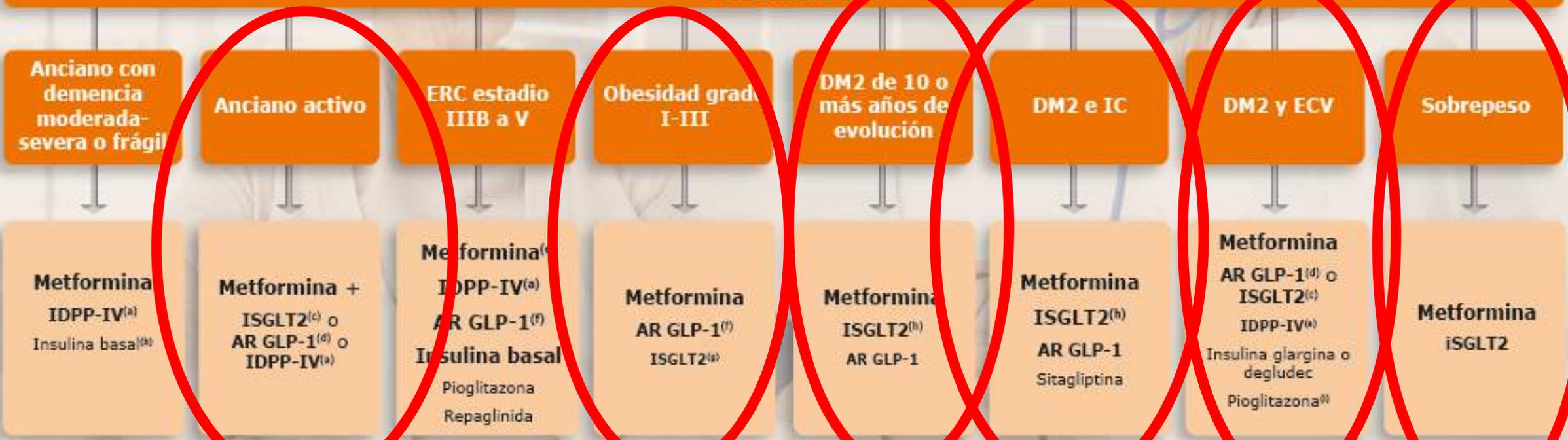
^(h) Empagliflozina y Canagliflozina han demostrado en sus estudios de seguridad CV beneficio en el MACE en pacientes con una media de más de 10 años de evolución, reducción de la hospitalización por IC, y beneficio en la mortalidad CV esto ultimo sólo la Empagliflozina.

⁽ⁱ⁾ Pioglitazona tiene beneficio CV en prevencion secundaria sobretodo en la reducción de ACV, pero aumentando el peso, el riesgo de fracturas y de IC.

Algoritmo de tratamiento de la DM2 según la situación clínica

Diagnóstico de DM2

Situación clínica



^(a) Sitagliptina, saxagliptina y alogliptina son seguros desde el punto de vista CV. Sitagliptina no aumenta la IC, Saxagliptina lo hace un 27%, Alogliptina tiene una tendencia no significativa a aumentarla, sobretodo en los que nunca han tenido IC; Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV, pero si un estudio observacional y un meta-analisis en el que parece ser neutro desde el punto de vista CV y la IC; Linagliptina podria ser recomendable por administrarse siempre a dosis fija en quien tiene una ERC con FG variable, estando pendiente de sus estudios de seguridad CV (CAROLINA y CARMELINA).

^(b) Seria preferible sobre cualquier insulina la insulina glargina U300 y la insulina degludec por producir menos hipoglucemias totales y nocturnas que las otras.

^(c) Empagliflozina y canagliflozina estarian indicados en caso de normopeso o sobrepeso con ECV, ambos mejoran el MACE y empagliflozina tambien la mortalidad CV y total.

^(d) Liraglutida seria recomendable en caso de Obesidad y ECV.

^(e) Metformina solo está indicado en ERC estadio IIIB a dosis máxima de 1000 mg/24h, pero no en ERC estadio IV.

^(f) Liraglutida y dulaglutida son los únicos que en su ficha técnica permiten su uso hasta FG de 15ml/min.

^(g) Empagliflozina y Canagliflozina pueden usarse a dosis bajas hasta FG de 45ml/min y Dapagliflozina hasta FG de 60 ml/min incluidos.

^(h) Empagliflozina y Canagliflozina han demostrado en sus estudios de seguridad CV beneficio en el MACE en pacientes con una media de más de 10 años de evolución, reducción de la hospitalización por IC, y beneficio en la mortalidad CV esto ultimo solo la Empagliflozina.

⁽ⁱ⁾ Pioglitazona tiene beneficio CV en prevencion secundaria sobretodo en la reducción de ACV, pero aumentando el peso, el riesgo de fracturas y de IC.



MUCHAS GRACIAS

