

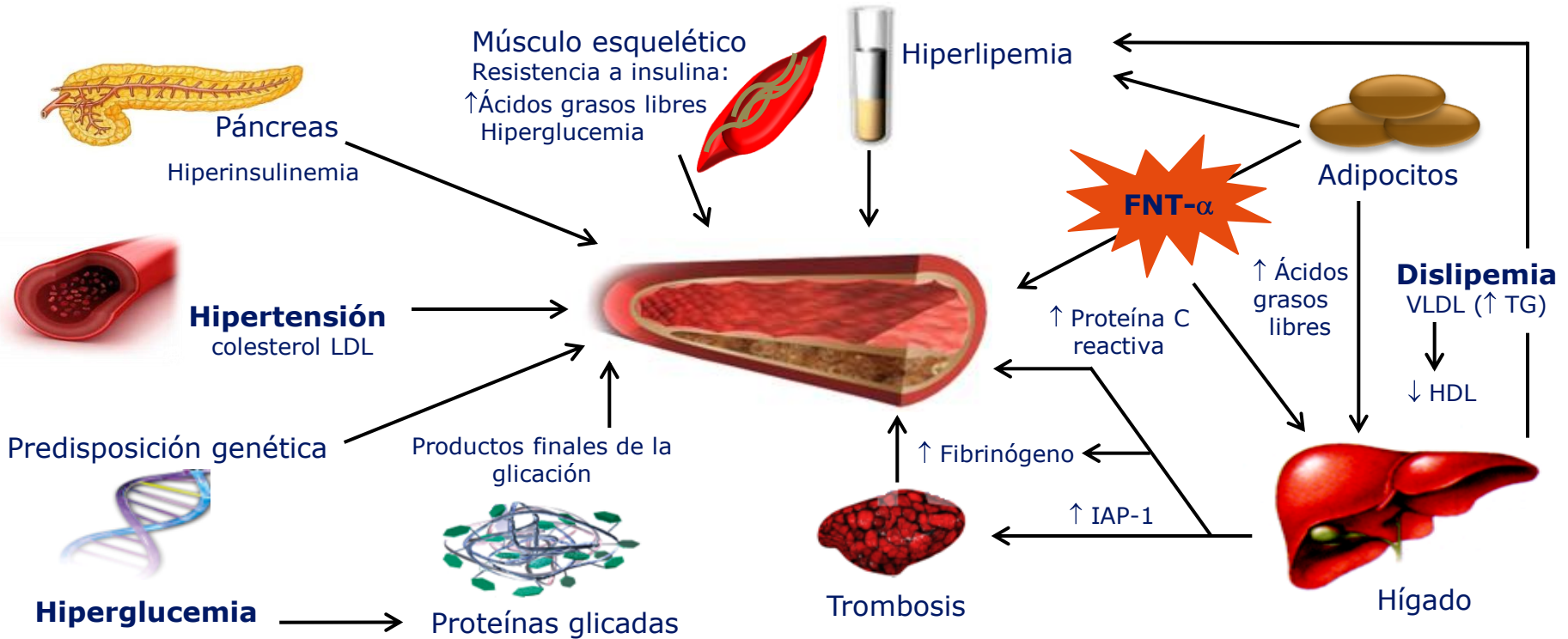
Seguretat cardiovascular dels nous antidiabètics

Dr. Miguel Camafort Babkowski
Servei de Medicina Interna General. ICMiD
Hospital Clínic-IDIBAPS.
Departament de Medicina- Universitat de Barcelona

XVII Congrés de la Societat CatalanoBalear de Medicina Interna
4 i 5 de maig de 2017. Casa de Convalescència de l'Hospital de Sant Pau.
Barcelona

PATOFISIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES COMO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

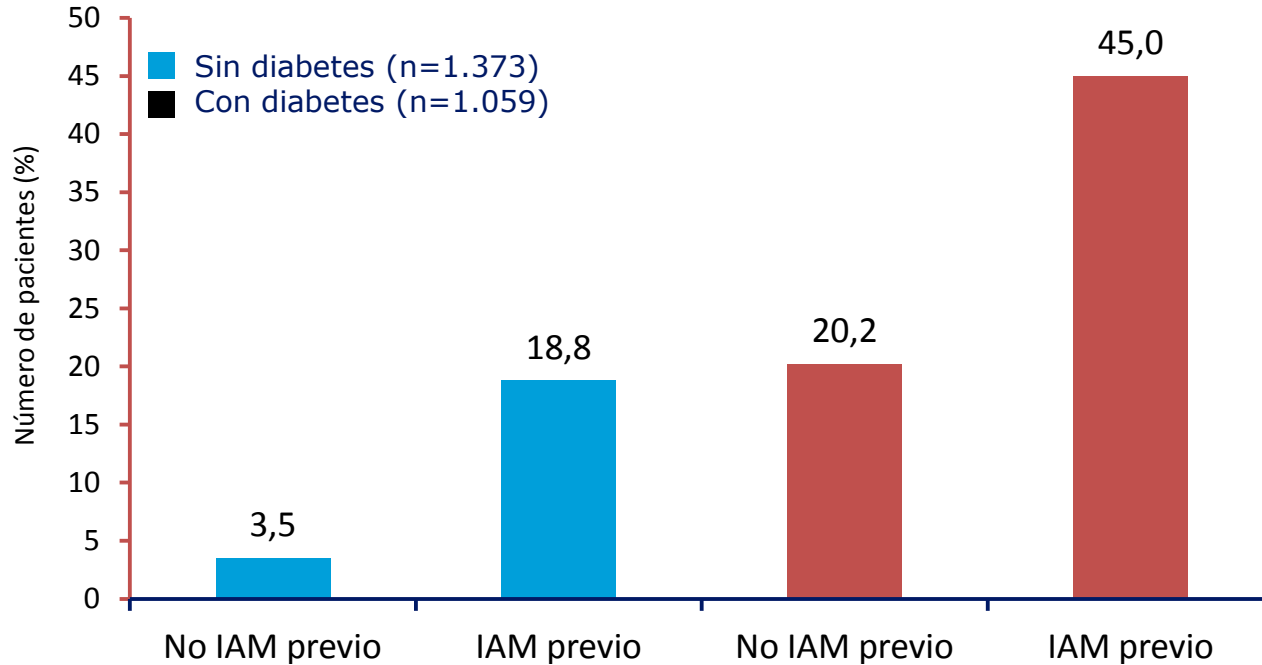
Diversos factores contribuyen a que la diabetes mellitus tipo 2 sea una enfermedad cardiovascular



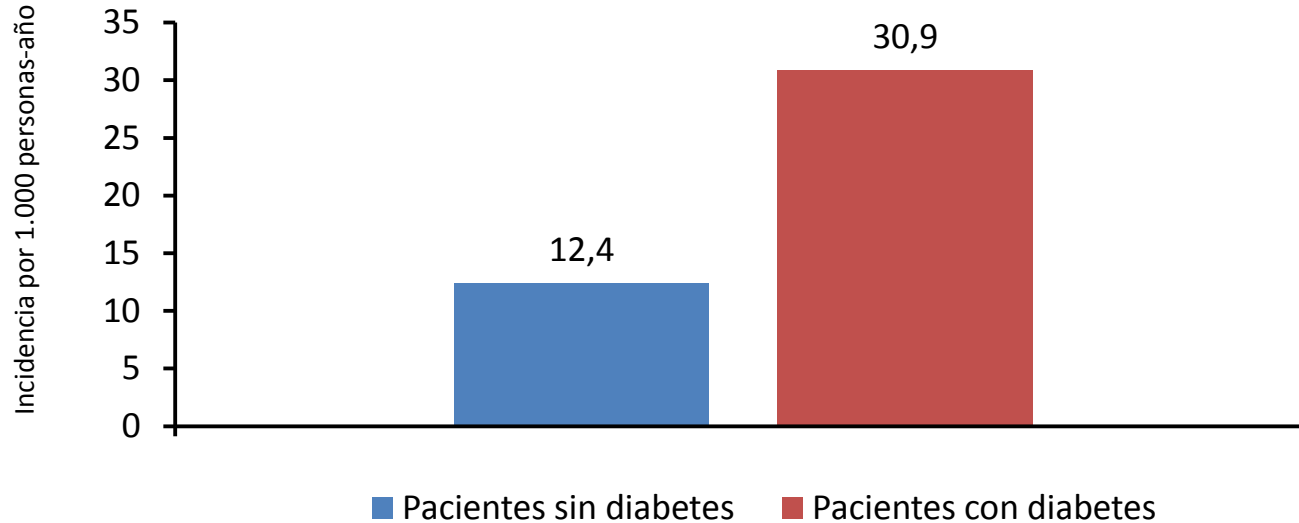
HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; IAP-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno; TG: triglicéridos; FNT- α : factor de necrosis tumoral- α ; VLDL: very low-density lipoprotein.

Diabetes mellitus tipo 2 e infarto agudo de miocardio

Seguimiento de la incidencia de infarto agudo de miocardio (%) durante 7 años



Diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca



Datos de un estudio retrospectivo de 8.231 patients con diabetes tipo 2 y 8.845 pacientes no diabéticos de similar edad y sexo procedentes de Estados Unidos de América.

Nichols GA et al. Diabetes Care 2004;27:1879–1884.

Diabetes mellitus tipo 2 e ictus

- Los personas con diabetes tienen un riesgo 2-3 veces mayor de sufrir ictus isquémico y 1,56 veces mayor de sufrir una hemorragia cerebral que la población general¹
- La duración de la enfermedad diabética y el grado de hiperglucemia aumentan el riesgo de ictus
 - 17% por cada 1% de aumento de la hemoglobina glicada²
- El ictus es la causa del 20% de las muertes en las personas con diabetes³



1. The emerging risk factor collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 175:2212-22;
2. Air EL et al. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke. Epidemiology and possible mechanism. *Diabetes Care*. 2007; 20: 3131-3140.
3. Sander D et al. Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2008; 8:222-229.

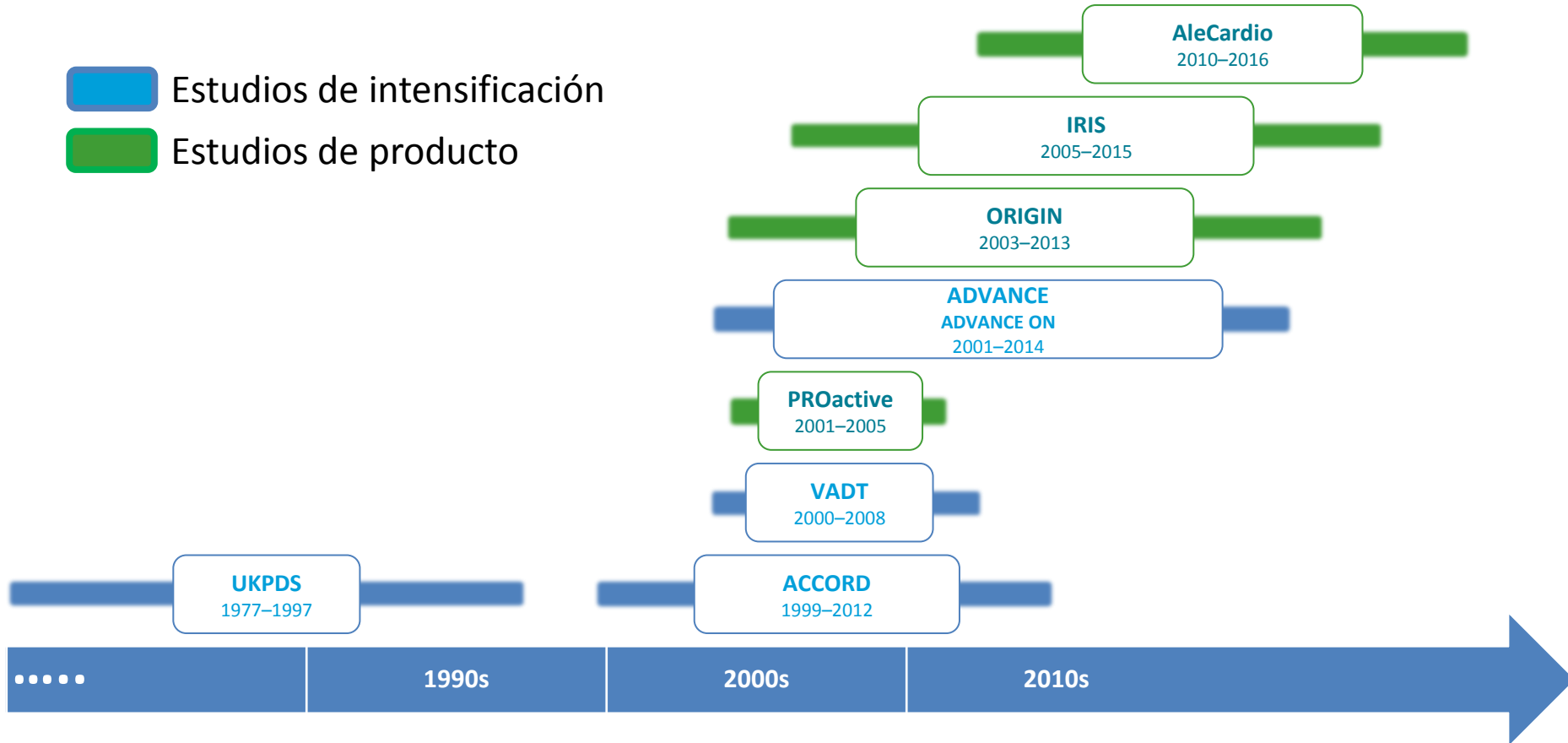
¿Qué importancia tiene la enfermedad cardiovascular en la diabetes?

- La enfermedad cardiovascular es la **principal causa de muerte** en las personas con diabetes
- La muerte de origen cardiovascular, el infarto agudo de miocardio y el ictus son las principales manifestaciones cardiovasculares de la diabetes
- La incidencia de la enfermedad cardiovascular permanece más alta en la población diabética en comparación con la no diabética

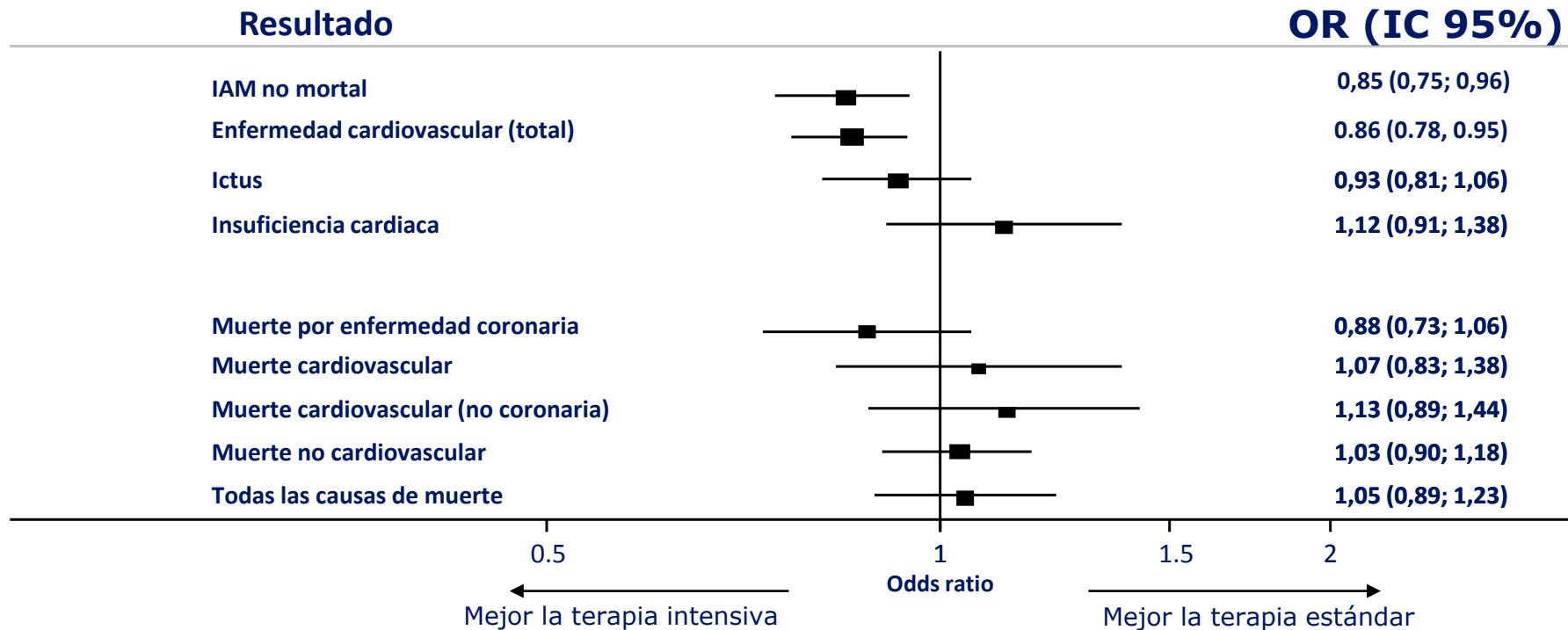
**¿INTENSIFICAR EL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO
DISMINUYE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA
DIABETES?**

Riesgo cardiovascular en diabetes

-  Estudios de intensificación
-  Estudios de producto



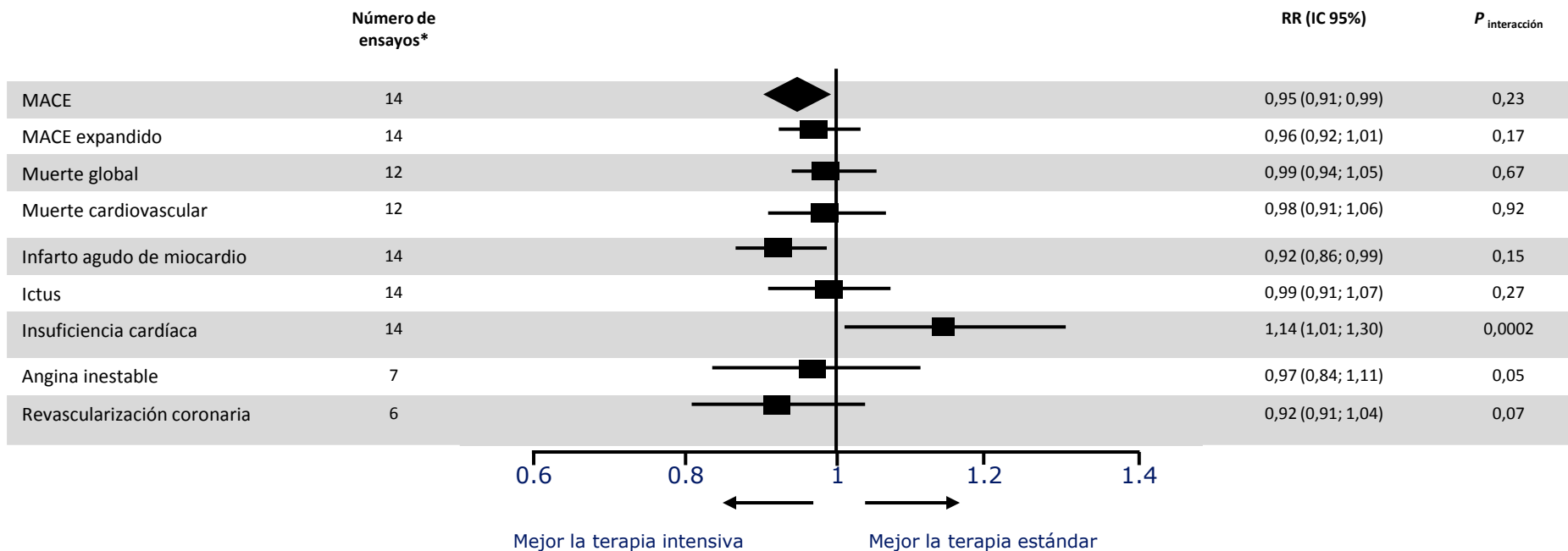
Meta-análisis: terapia antidiabética intensiva vs estándar y complicaciones cardiovasculares de la diabetes*



*Estudios que contribuyen al meta-análisis: PROactive, ADVANCE, VADT y ACCORD.

IC: intervalo de confianza; IAM: infarto agudo de miocardio; OR: odds ratio.

Episodios cardiovasculares en terapias antidiabéticas intensivas *versus* estándar



14 ensayos, duración media 4.3 años, incluyendo 95.502 pacientes, No todos los ensayos disponen de información sobre cada uno de los resultados. IC: intervalo de confianza; DPP4: Dipeptidil peptidasa IV; MACE: episodio cardiovascular adverso grave; PPAR: receptores activados de proliferación de los peroxisomas; RR: risk ratio. Figura 5.

¿Qué nos aportan los estudios prospectivos clásicos sobre la diabetes como enfermedad cardiovascular?

- Ninguno de los ensayos clínicos en pacientes que padecían diabetes ha demostrado mejorar la **mortalidad global**
- En todos los ensayos aparecen **mejoras en las complicaciones microvasculares**
- Los meta-análisis sugieren que los beneficios se centran en el **infarto agudo de miocardio no mortal** y en la **enfermedad coronaria**

MANEJO DE LA DIABETES COMO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

¿Podemos modificar la diabetes tipo 2 como enfermedad cardiovascular?

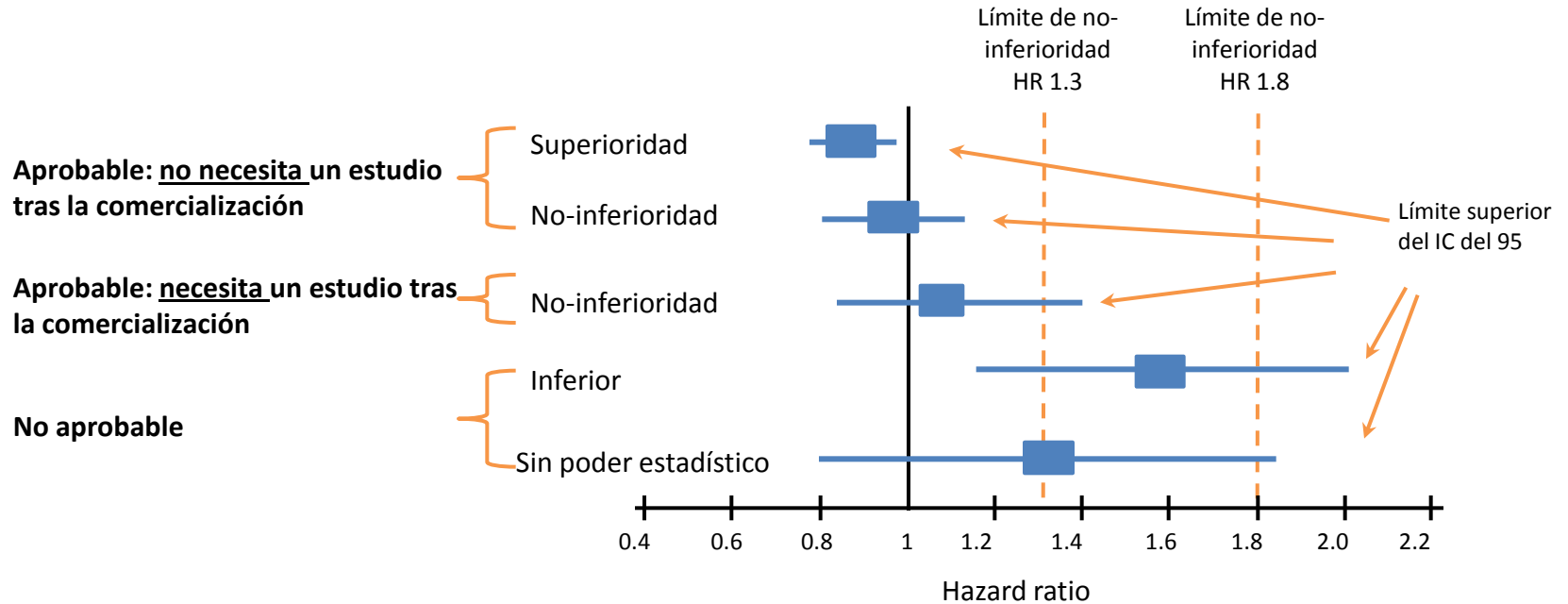


Recomendaciones sobre Diabetes y ECV de la Sociedad Española de Diabetes (2015)*

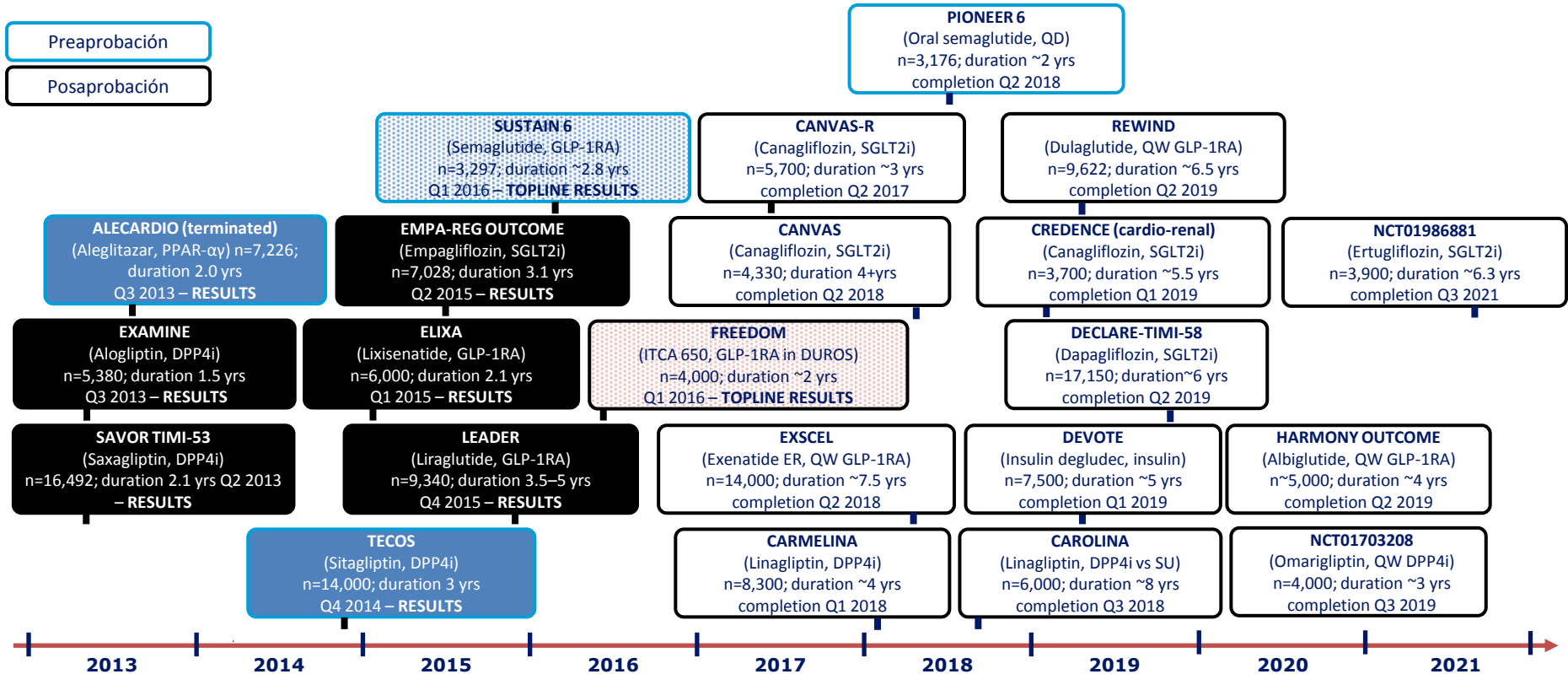
- **Control glucémico**
 - HbA1c <7%
 - HbA1c 7-8%, o incluso >8%, en pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente si edad avanzada, antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad microvascular avanzada o complicaciones macrovasculares, con diabetes de larga duración
- **Dislipemia**
 - prevención primaria: colesterol LDL < 100 mg/dl
 - prevención secundaria: colesterol LDL < 70 mg/dl
- **Presión arterial**
 - Presión arterial < 140/90 mm Hg
 - Si nefropatía: IECA (primera elección). ARA II, antagonistas del calcio, diuréticos (segunda elección)
 - Otros: beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona y agentes de acción central
- **Antiagregación**
 - Prevención primaria: dosis bajas (100 mg/día) si riesgo cardiovascular >10% a los 10 años
 - Prevención secundaria: dosis bajas (100 mg/día)

NUEVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Criterio de la FDA para requerir un ensayo de seguridad cardiovascular tras la comercialización de un fármaco antidiabético



Ensayos de seguridad cardiovascular en fármacos antidiabéticos



Ensayos de seguridad cardiovascular en fármacos antidiabéticos (inhibidores de la DPP4)




Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus



Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes



Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes

 No inferioridad

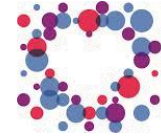
Ensayos de seguridad cardiovascular en fármacos antidiabéticos (agonistas del receptor GLP-1 e iSGLT2)



ELIXA



Lixisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide vs placebo



EMPA-REG
OUTCOME®



Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes



LEADER®

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



Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes



SUSTAIN

SEMAGLUTIDE UNABATED SUSTAINABILITY
IN TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES



SUSTAIN 6: cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes



FREEDOM



FREEDOM-CVO: placebo-controlled cardiovascular outcomes study examining the safety of ITCA 650 vs placebo



No inferioridad

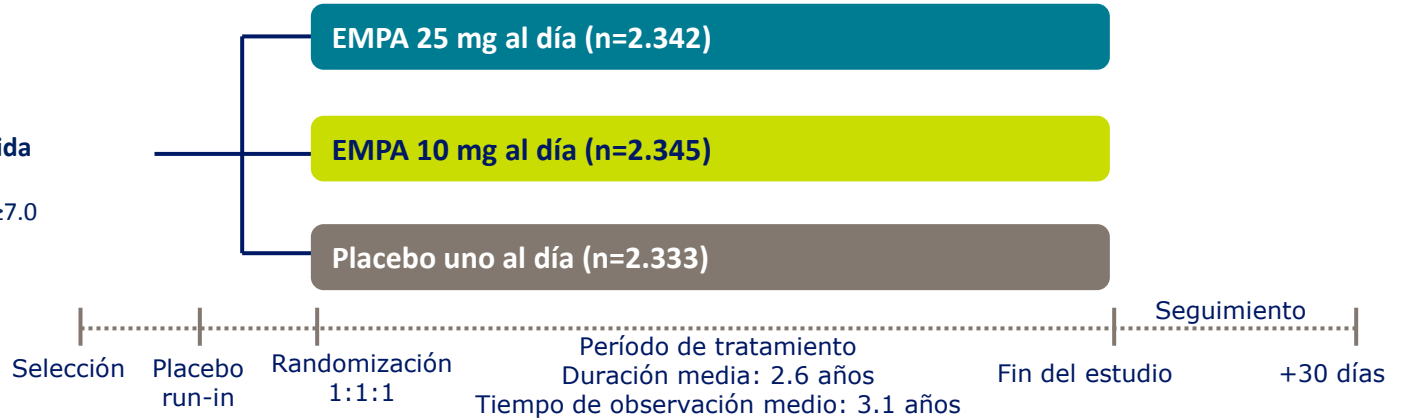


Superioridad

EMPA-REG OUTCOME: diseño del estudio

N=7.028

- Diabéticos tipo 2
- Edad: ≥ 18 años; ≥ 20 años in Japón; ≤ 65 años en India
- **Enfermedad cardiovascular establecida**
- No tratado y $HbA_{1c} \geq 7.0 - \leq 9.0\%$ o terapia antidiabética estable* y $HbA_{1c} \geq 7.0 - \leq 10.0\%$
- $IMC \leq 45.0 \text{ kg/m}^2$
- Filtrado glomerular estimado $\geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$



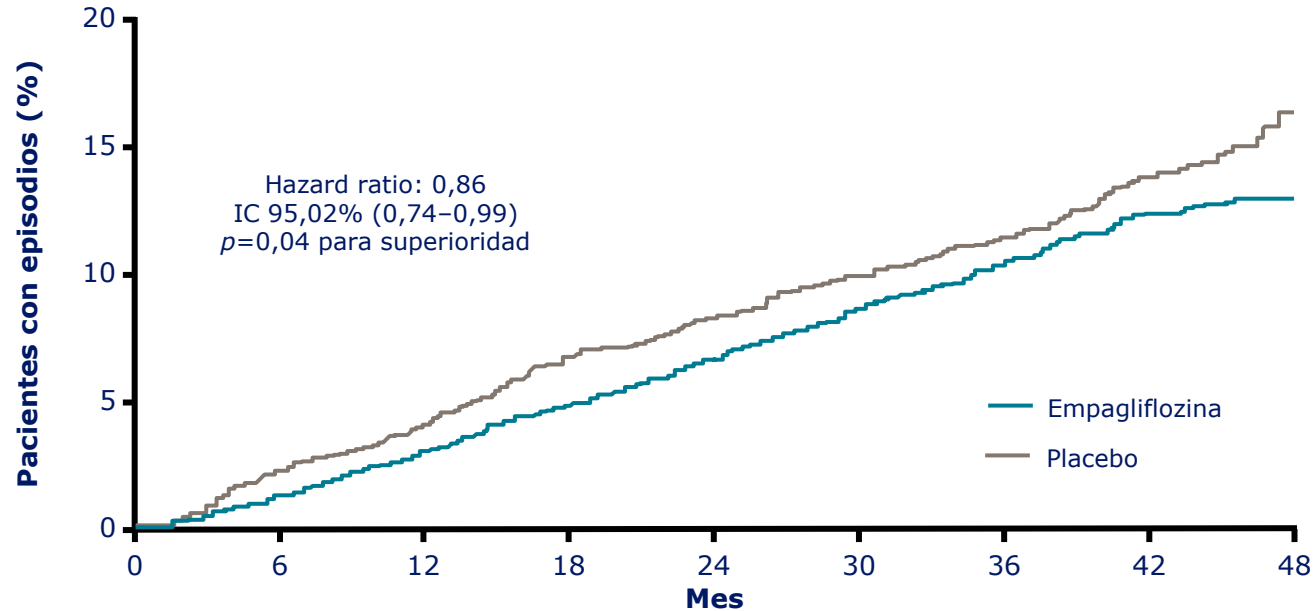
Variable principal

- MACE tres puntos – tiempo hasta el primer episodio de:
 - Muerte cardiovascular,
 - Infarto agudo de miocardio no mortal[†], o
 - Ictus no mortal

Variable secundaria

- MACE 4 puntos – tiempo hasta el primer episodio de:
 - Muerte cardiovascular,
 - Infarto agudo de miocardio no mortal[†],
 - Ictus no mortal, o
 - Hospitalización por angina inestable

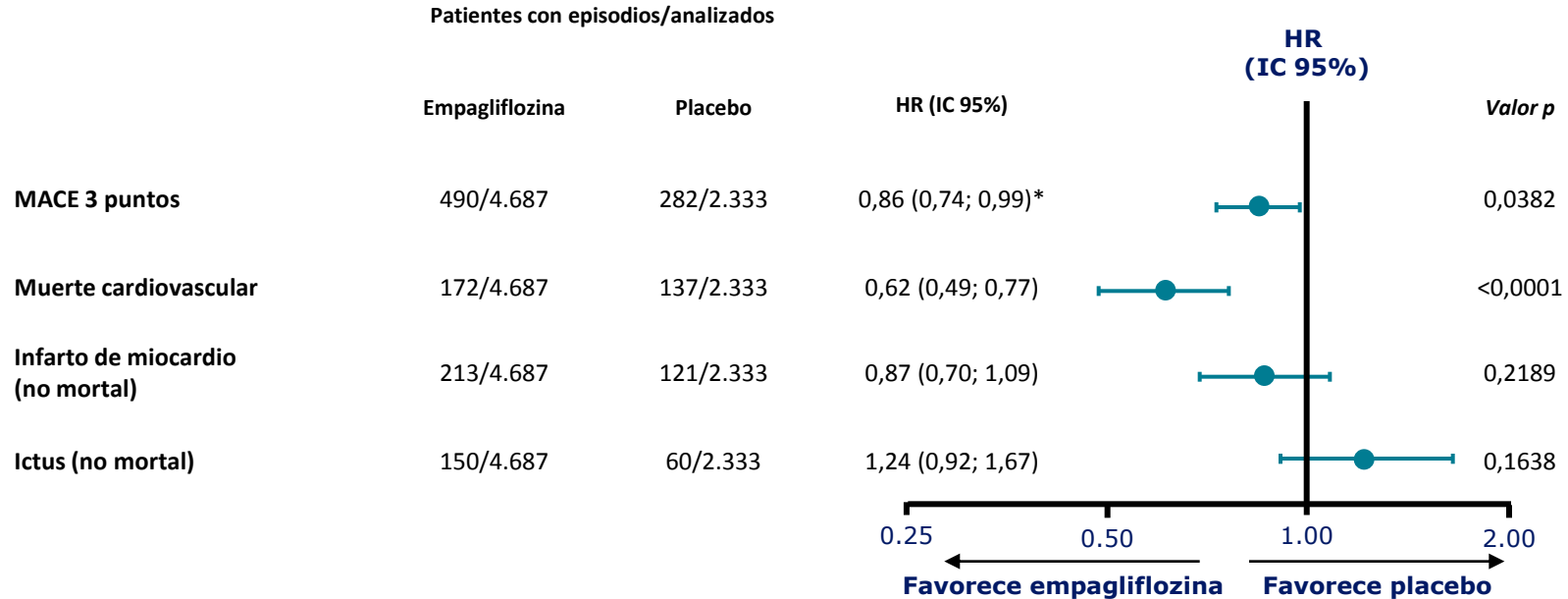
EMPA-REG OUTCOME: Tiempo hasta el primer episodio de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal



Número en riesgo

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

EMPA-REG OUTCOME: variable principal y sus componentes



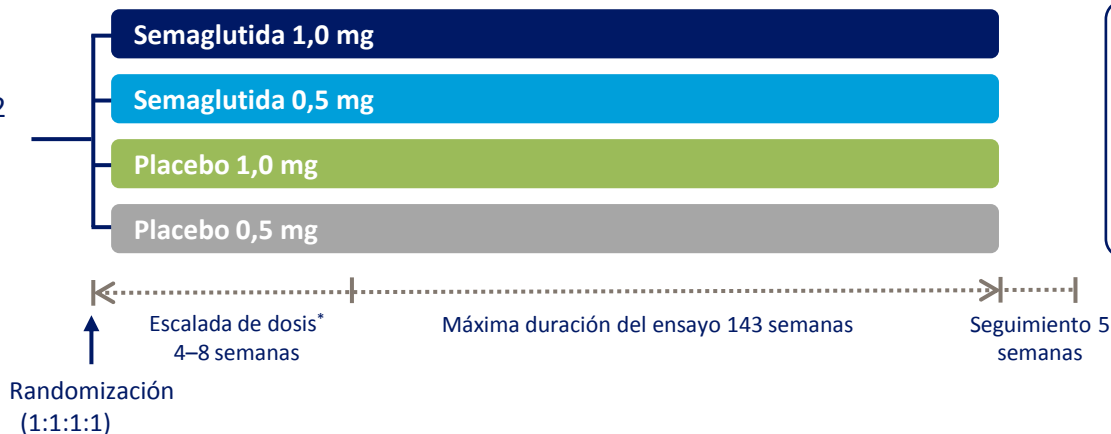
Efectos cardiovasculares de empagliflozina

- **Reducción del 35% en la hospitalización por fallo cardiaco sin afectar la hospitalización por angina inestable**
- **Reducción de presión arterial y disminución del volumen extracelular. Disminución de pre y post-carga**
- **Aumento del hematocrito: mayor oxigenación**
- **Utilización de rutas metabólicas alternativas en el miocardio (butirato)**
- **Disminución del ácido úrico: menor daño microvascular**

SUSTAIN 6: diseño del estudio

3.297 pacientes

- Diabéticos tipo 2
- $HbA_{1c} \geq 7.0\%$
- 0-2 antidiabéticos orales insulina basal o mezclas



Información del ensayo

- Iniciado en febrero de 2013
- Doble ciego, multinacional y multicéntrico
- Número mínimo de episodios: 122

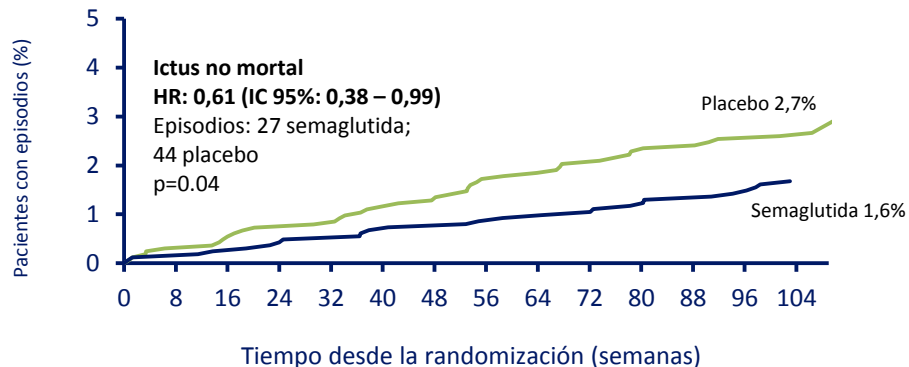
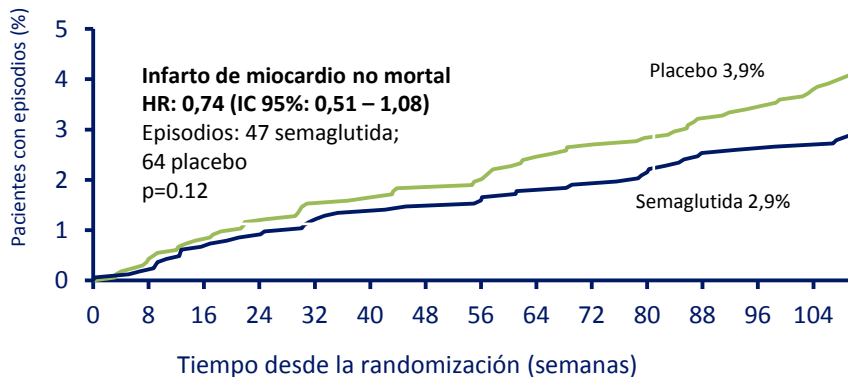
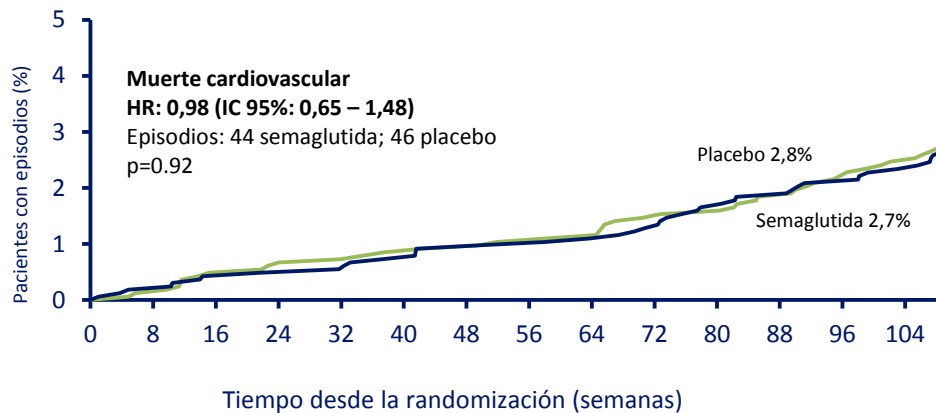
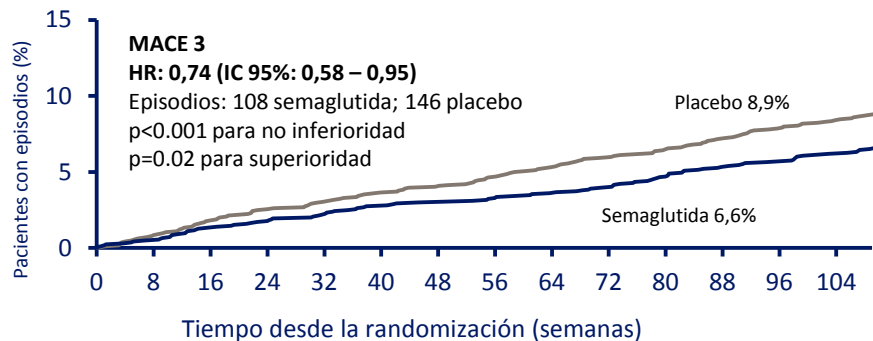
Variable principal

- Tiempo desde la randomización hasta el primer episodio cardiovascular adverso grave, definido como muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal

Variables secundarias

- Tiempo desde la randomización hasta el primer episodio de:
 - MACE ampliado
 - Componentes individuales del MACE expandido
 - Cualquier causa de muerte, infarto de miocardio e ictus no mortal

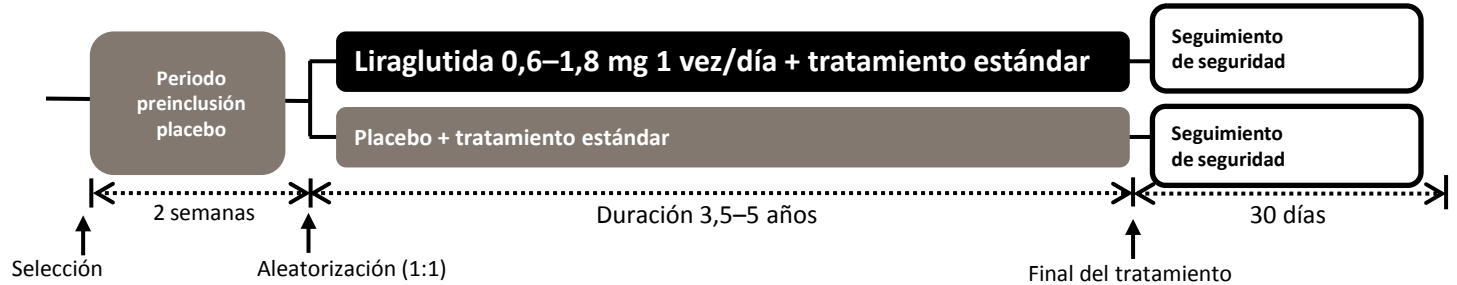
Variable principal del ensayo SUSTAIN-6



LEADER: Diseño del estudio

9.340 pacientes

- Doble ciego
- Preinclusión placebo x 2 sem



Criterios de inclusión principales

- Diabéticos tipo 2, $HbA_{1c} \geq 7,0\%$
- 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

- Diabéticos tipo 1
- 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

Criterios de valoración

Criterio de valoración principal

Tiempo hasta aparición del primer MACE compuesto por:

- Muerte por causa cardiovascular
- IM no mortal
- Ictus no mortal

Principales criterios de valoración secundarios

Tiempo hasta aparición del primer evento:

- Criterio de valoración CV compuesto ampliado (muerte por causa CV, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria, angina inestable que requiera hospitalización, u hospitalización por insuficiencia cardíaca)
- Muerte por cualquier causa
- Cada uno de los componentes individuales del criterio de valoración CV compuesto ampliado

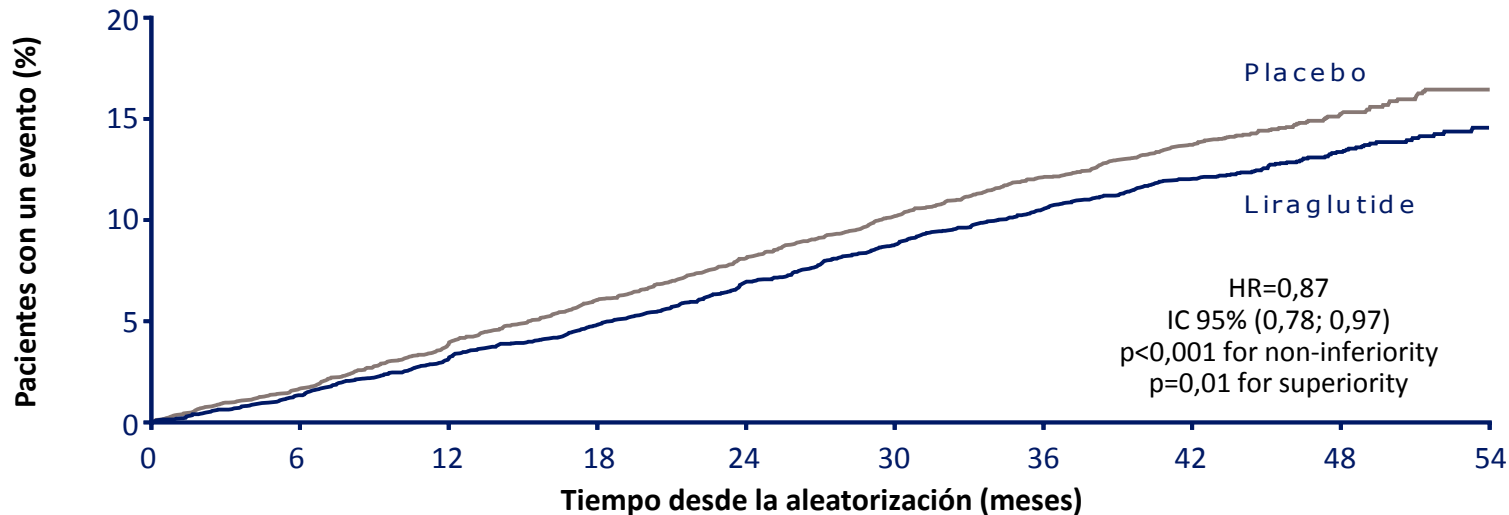
Perfil del riesgo cardiovascular basal (1/2)

	Liraglutida (N=4.668)	Placebo (N=4.672)
Enfermedad CV establecida (≥50 años)	3.831 (82,1)	3.767 (80,6)
Infarto de miocardio previo	1.464 (31,4)	1.400 (30,0)
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	730 (15,6)	777 (16,6)
Revascularización previa	1.835 (39,3)	1.803 (38,6)
>50% estenosis de arterias coronarias, carótideas o de las extremidades inferiores	1.188 (25,4)	1191 (25,5)
Enfermedad coronaria sintomática previa	412 (8,8)	406 (8,7)
Isquemia cardíaca asintomática previa	1.241 (26,6)	1.231 (26,3)
Insuficiencia cardíaca crónica NYHA II – III	653 (14,0)	652 (14,0)
Insuficiencia renal crónica	1.185 (25,4)	1.122 (24,0)

Perfil del riesgo cardiovascular basal (2/2)

	Liraglutida (N=4.668)	Placebo (N=4.672)
Factores de riesgo de ECV (≥ 60 años)	837 (17,9)	905 (19,4)
Microalbuminuria o proteinuria	501 (10,7)	558 (11,9)
Hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda	248 (5,3)	251 (5,4)
Disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda	203 (4,3)	191 (4,1)
Índice tobillo-brazo $< 0,9$	110 (2,4)	116 (2,5)

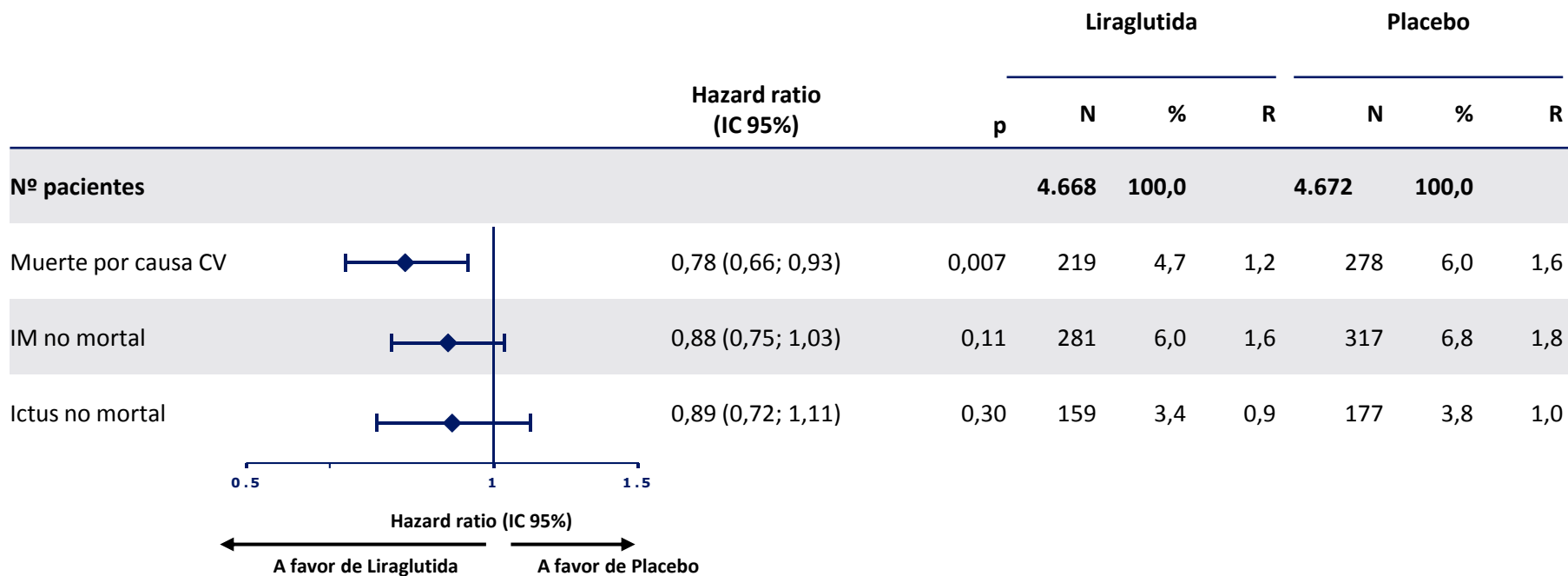
Muerte por causa CV, IM no mortal o ictus no mortal



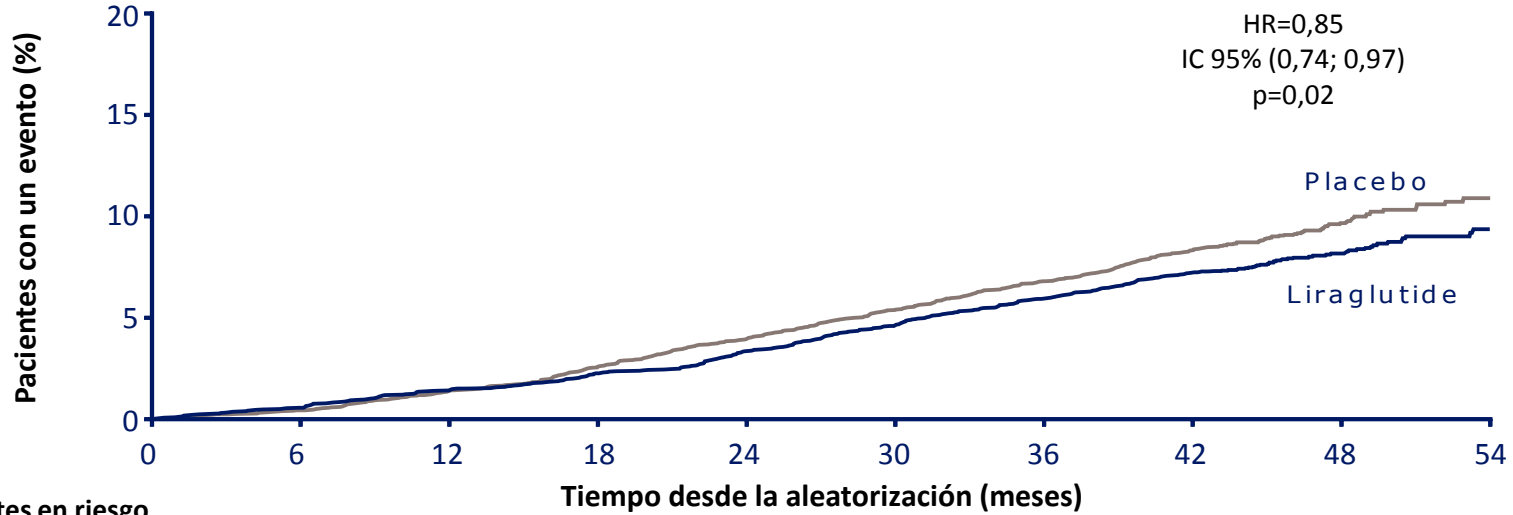
Pacientes en riesgo

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

Componentes individuales del criterio de valoración principal



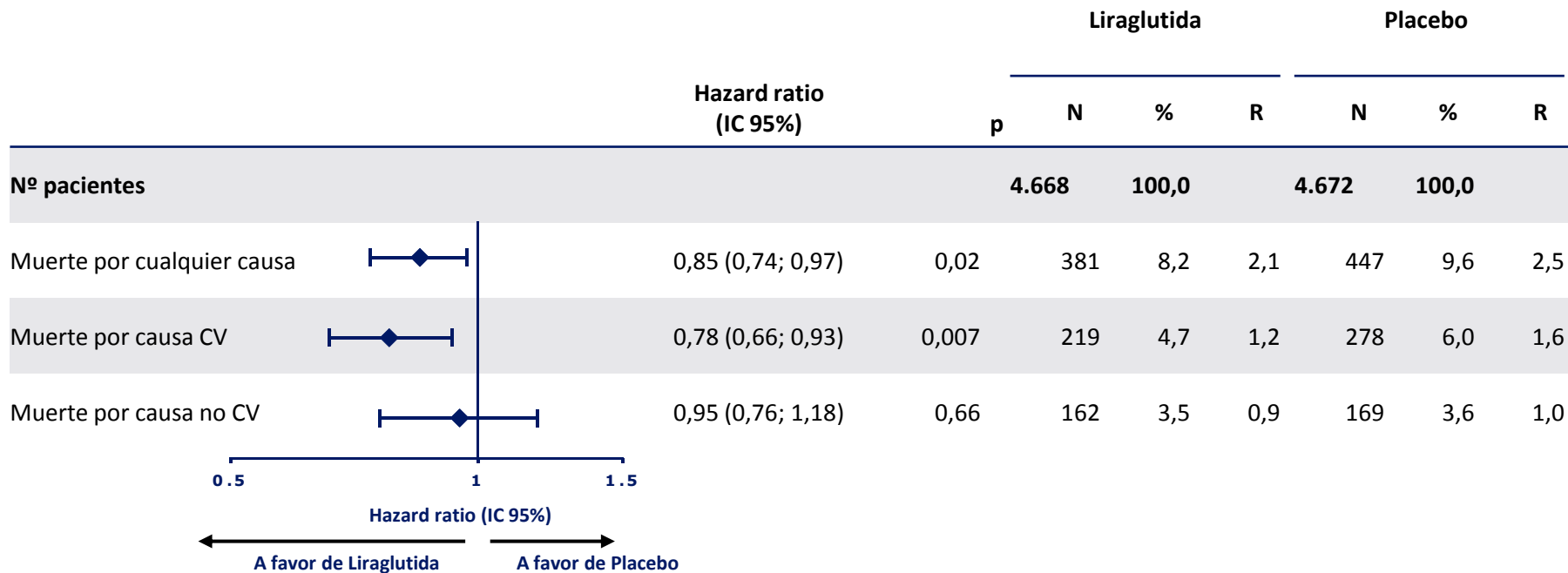
Muerte por cualquier causa



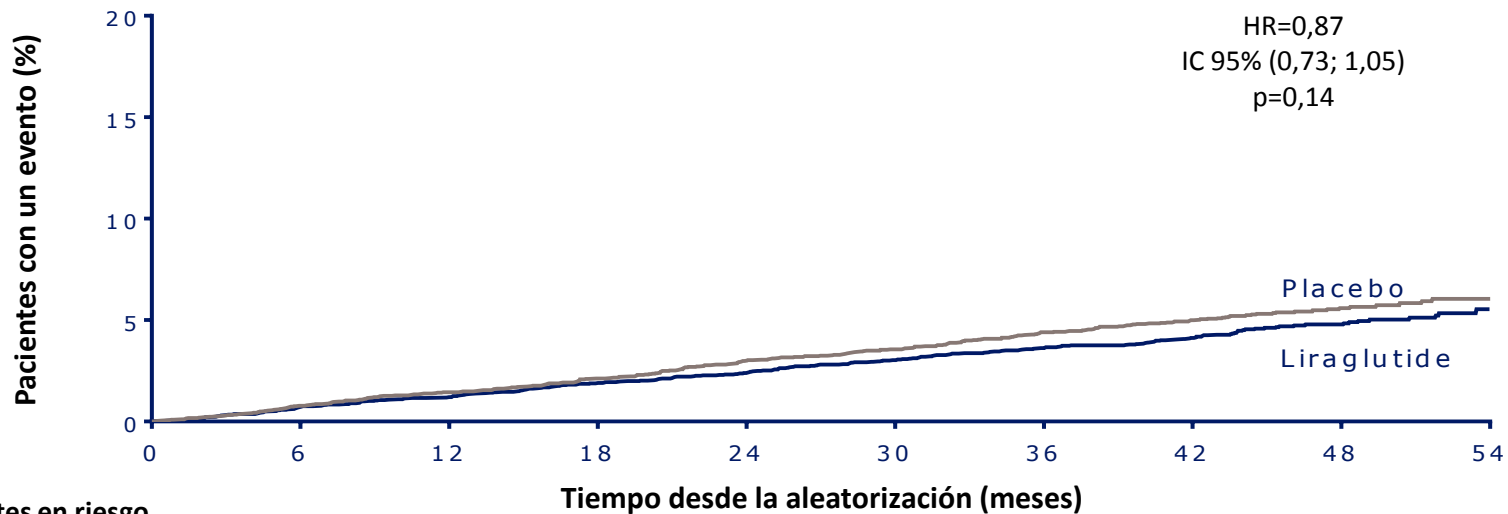
Pacientes en riesgo

Liraglutida	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4268	1709	465

Tiempo hasta la muerte por cualquier causa, muerte CV y muerte no CV



Hospitalización por insuficiencia cardíaca



Pacientes en riesgo

Liraglutida	4668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Placebo	4672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442

Conclusiones

- Los estudios SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina), EXAMINE (alogliptina), TECOS (sitagliptina) , ELIXA (lixisenatida) y FREEDOM (ITCA-650, exenatida) han mostrado resultados neutros atendiendo a su criterio de valoración principal
 - saxagliptina aumenta la hospitalización por insuficiencia cardíaca

Conclusiones

- **EMPA-REG (empaglifozina), LEADER (liraglutida) y SUSTAIN 6 (semaglutida) han demostrado superioridad para la reducción del riesgo cardiovascular atendiendo a su criterio de valoración principal**
- **Los beneficios son adicionales a los conseguidos actuando sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos y semejantes a los conseguidos con estatinas y antihipertensivos**

¡Muchas Gracias!