

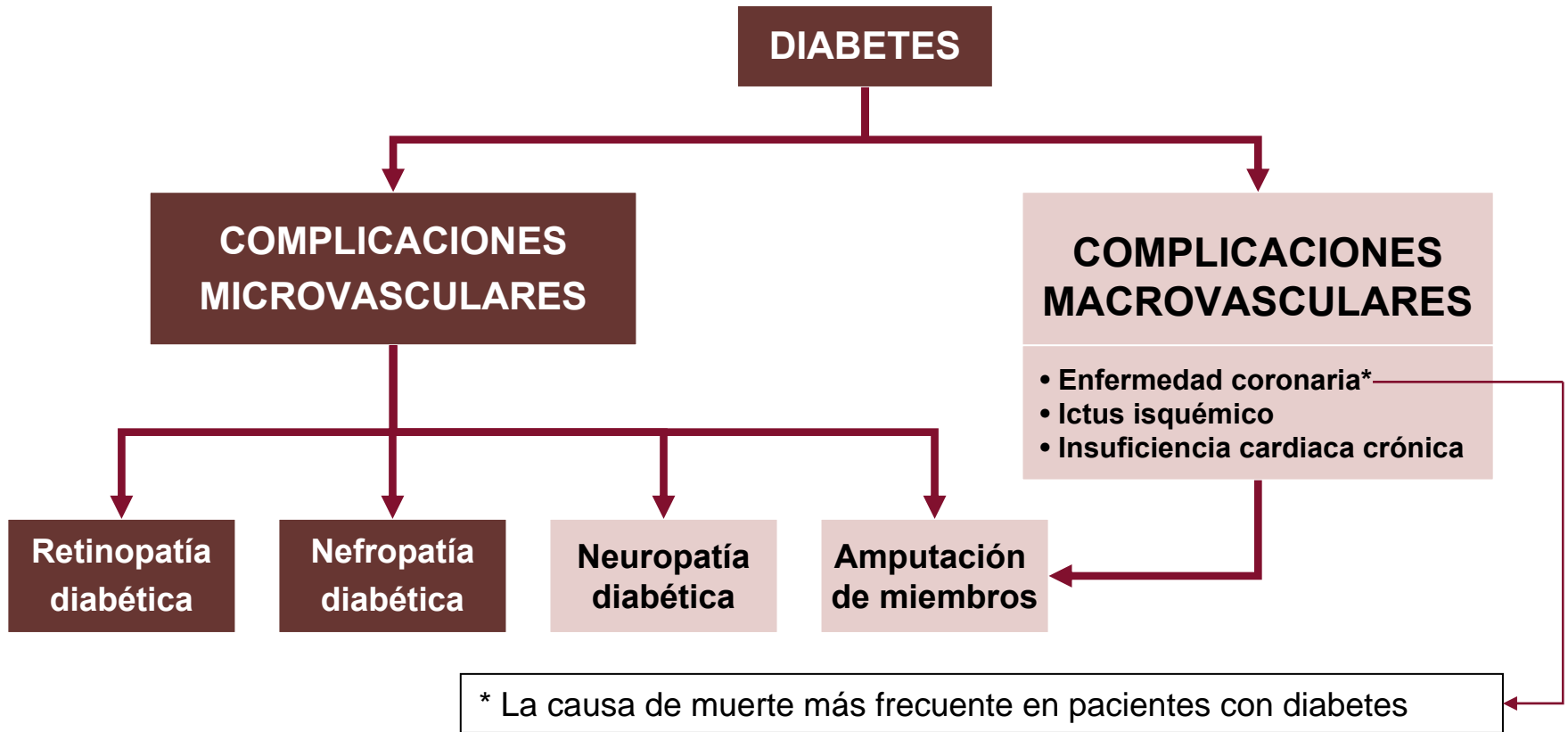
III Reunión de Diabetes y Obesidad SEMI, Las Palmas 2009

Nuevas Perspectivas de los ARAII en Diabetes: El Programa de Estudios DIRECT

Josep Redon. MD, PhD, FAHA
Hypertension Clinic. Internal Medicine
Hospital Clinico
University of Valencia

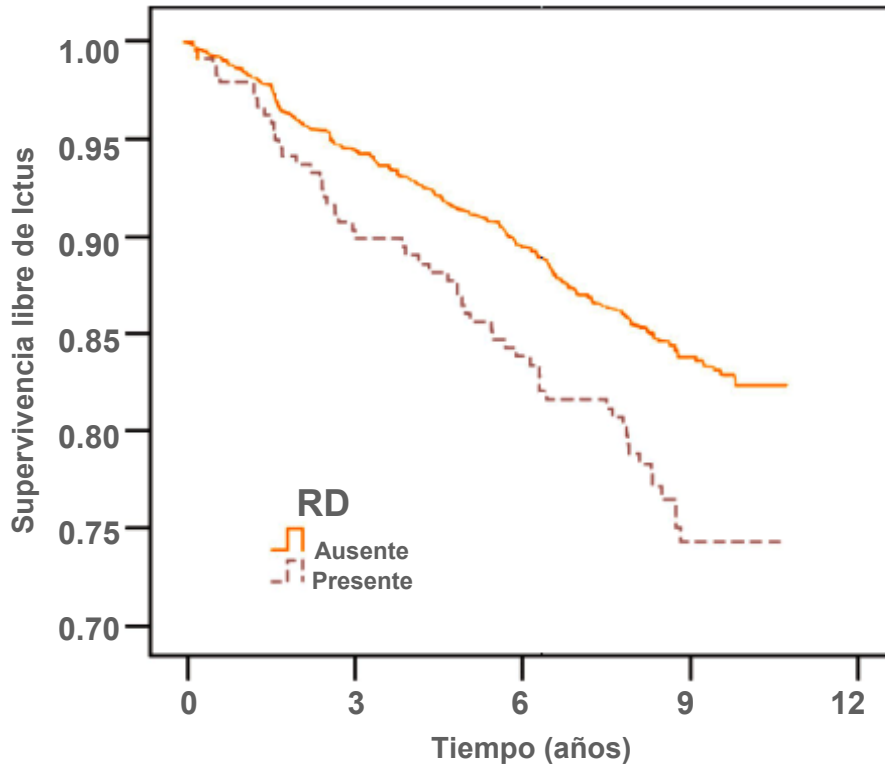


Complicaciones de la diabetes

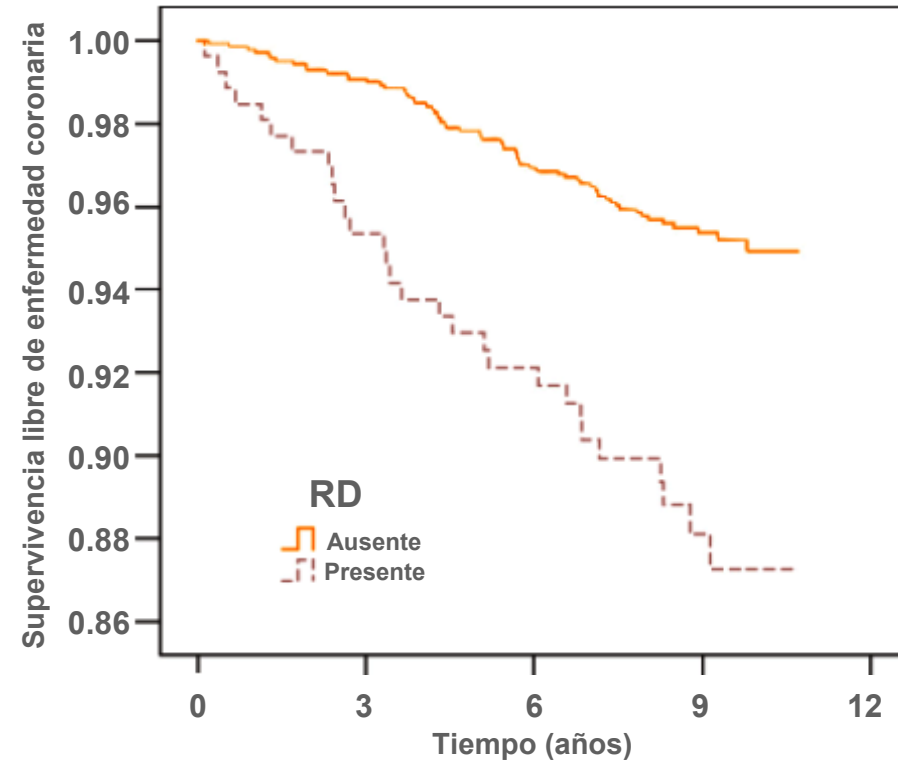


Valor pronóstico de la RD en riesgo de ictus y enf. coronaria

Ictus¹



Enfermedad coronaria²



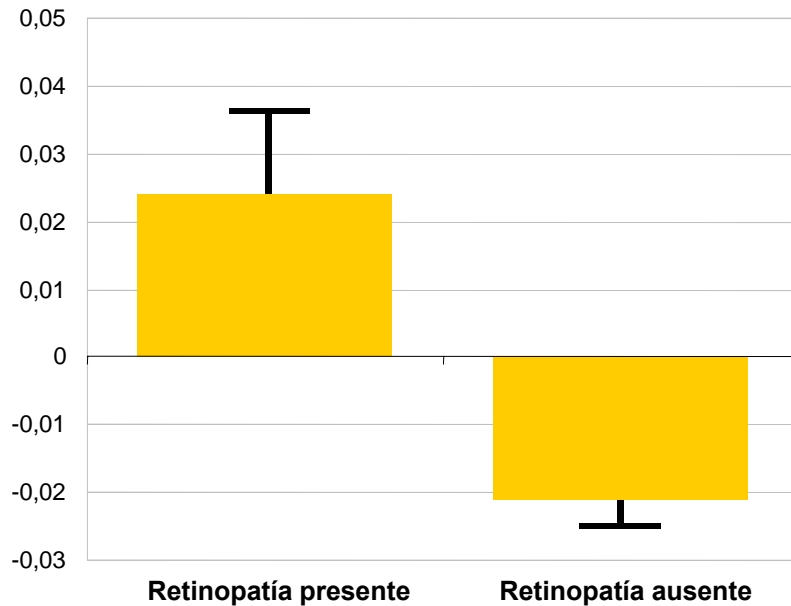
1. Cheung et al, Stroke 2007;8:398-401

2. Cheung et al, Diabetes Care 2007;30:1742-1746

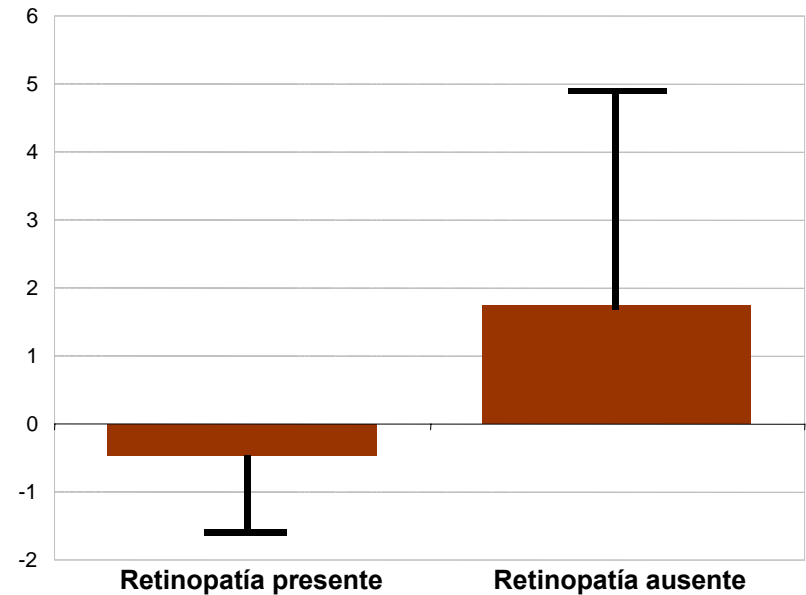
Valor pronostico de la RD en el riesgo de nefropatía diabética



Creatinina



Filtrado glomerular



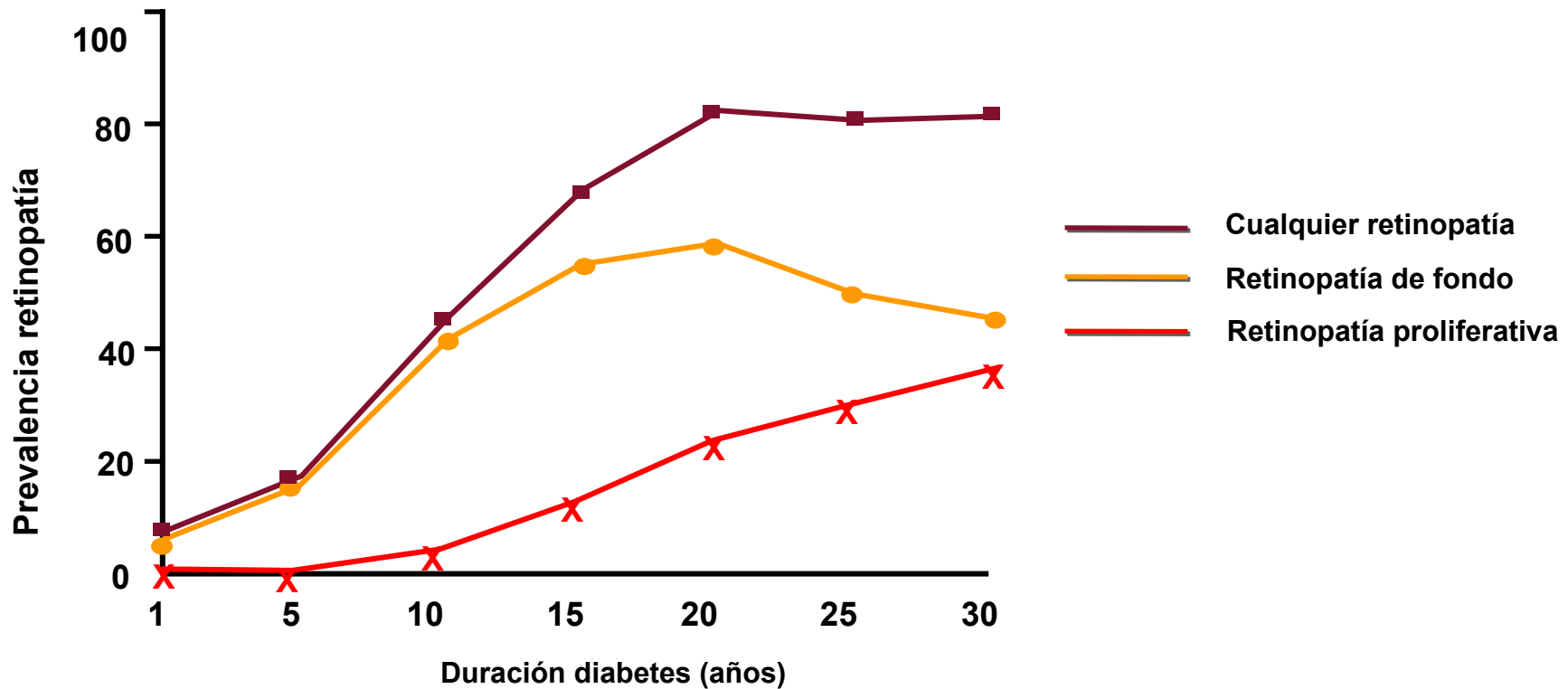
Matthew S. Edwards MD, et al, American Journal of Kidney Diseases August 2005,

Retinopatía diabética (RD)

Prevalencia



Prevalencia de retinopatía diabética en función de la duración de la diabetes



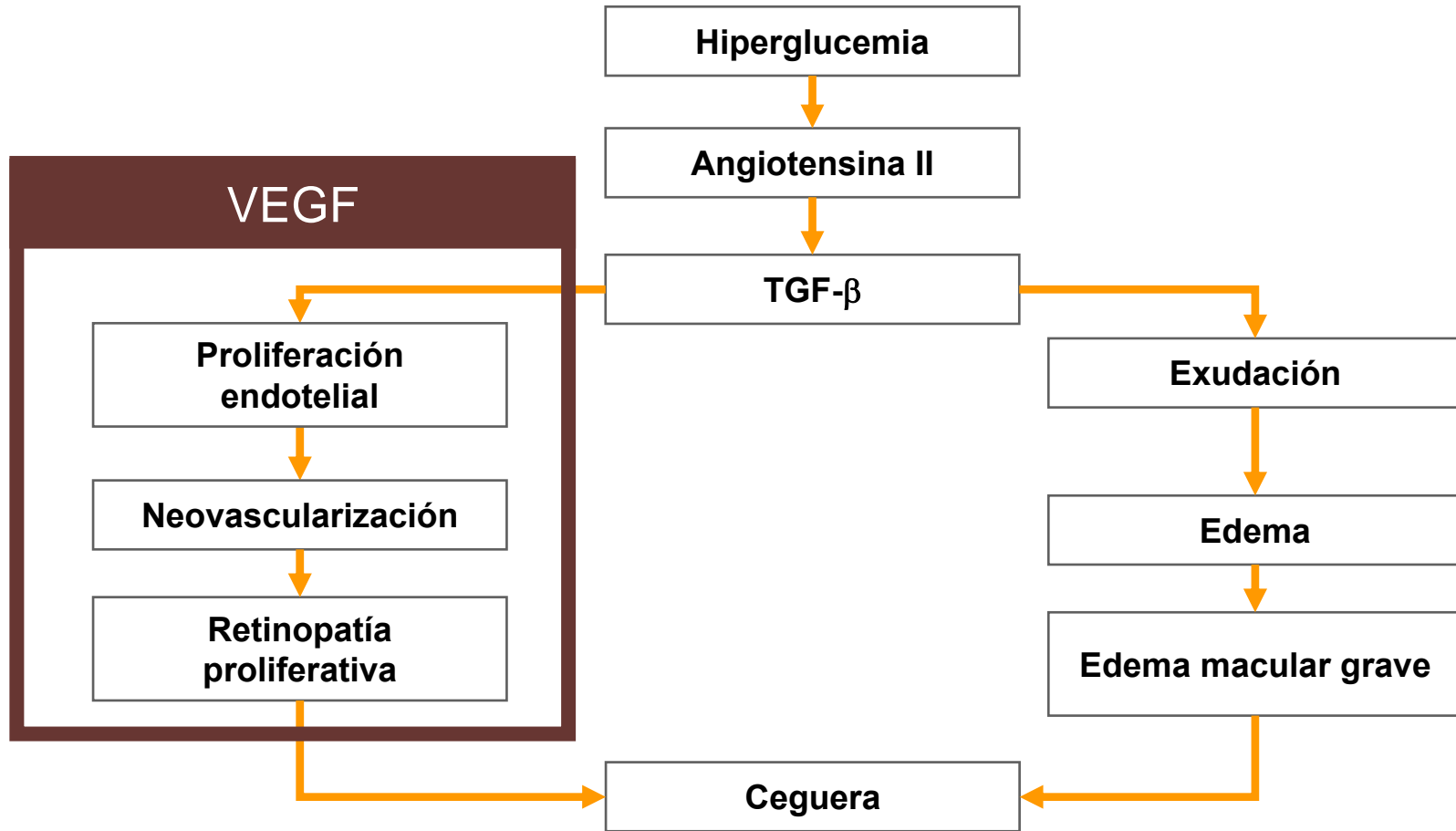
EURODIAB. *Diabetologia* 1994; 37: 278–285.

Factores de riesgo para RD en diabéticos tipo 1 y 2

Factor de riesgo	Diabetes tipo 1 ³	Diabetes tipo 2 ^{1,2}
Años evolución diabetes	Relación directa (<i>factor más importante</i>)	Predictor importante ¹
Presión Arterial Sistólica	Progresión de RD a RD proliferativa	Alto riesgo de RD ²
Control Glucémico (HbA _{1c} , glucemia)	Alto riesgo de RD y progresión hacia RD proliferativa	Alto riesgo de RD ¹
Otras	-	Edad ¹ IMC ¹

1. Manaviat MR, et al. *BMC Ophthalmology* 2004; 4: 9.
2. Varma R, et al. *Ophthalmology* 2007; [Epub ahead of print].
3. Klein R, et al. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801–1815.

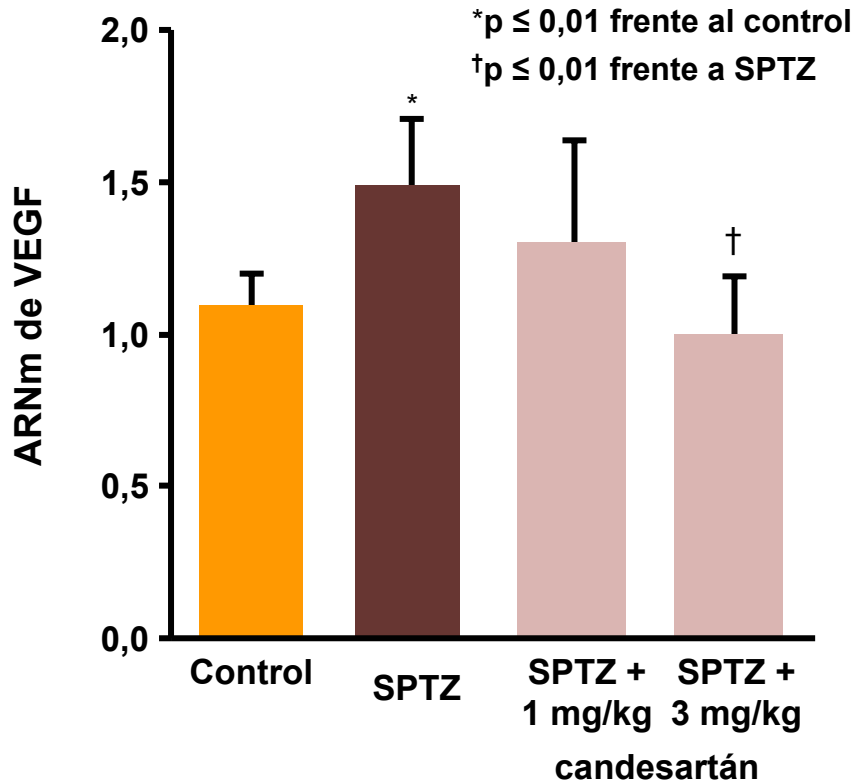
Hiperglucemia



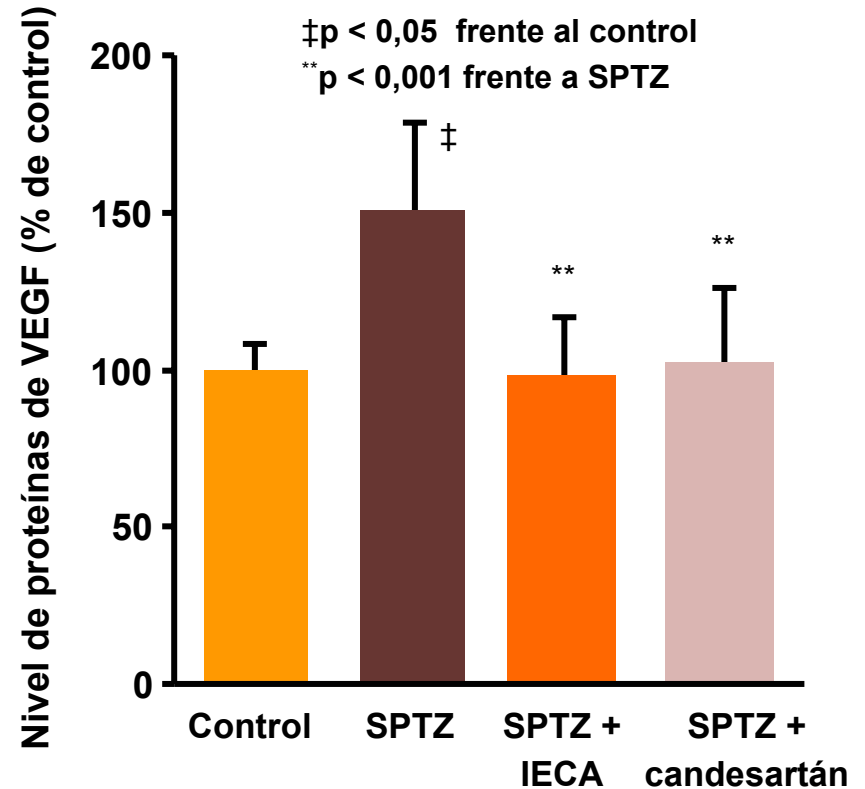
Impacto del bloqueo del SRA

Efecto de candesartán sobre la expresión de VEGF

Ratas SHRSP (con hipertensión espontánea y propensas al ictus) con diabetes inducida por estreptozocina¹



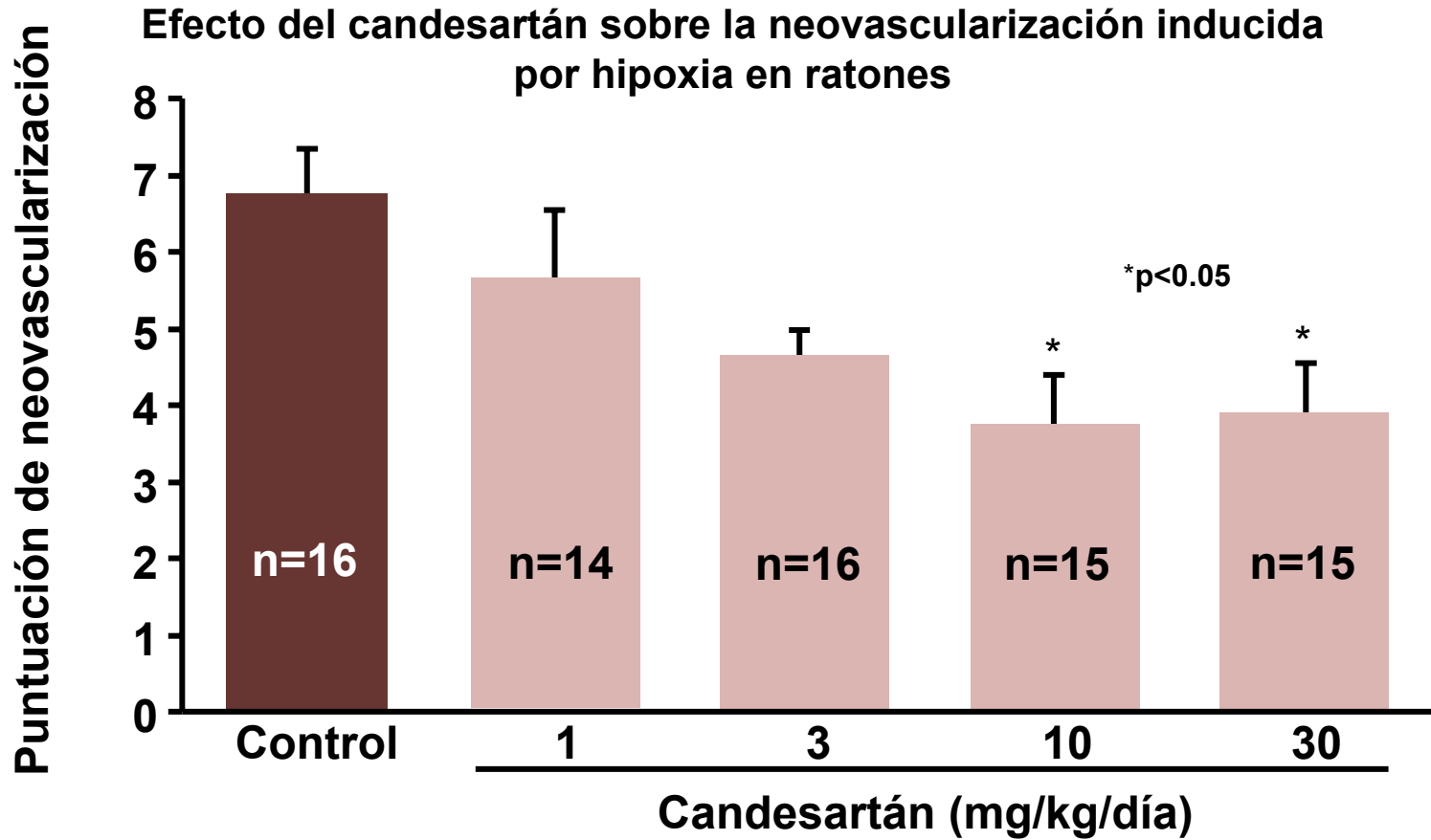
Ratones tratados con estreptozocina (SPTZ)²



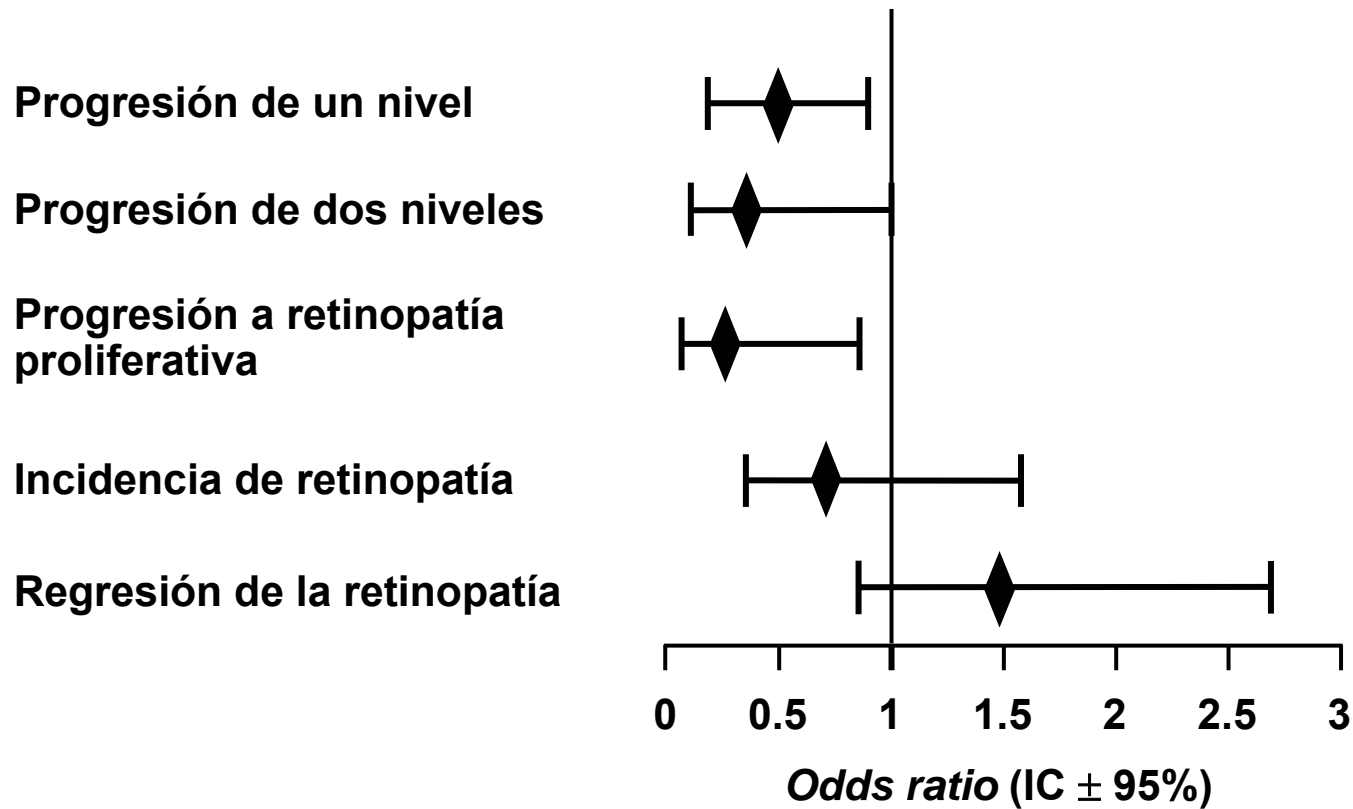
1. Nagisa Y, et al. *Diabetologia* 2001; 43: 883–888.

2. Ebrahimian TG, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 65–70.

Impacto del bloqueo del SRA

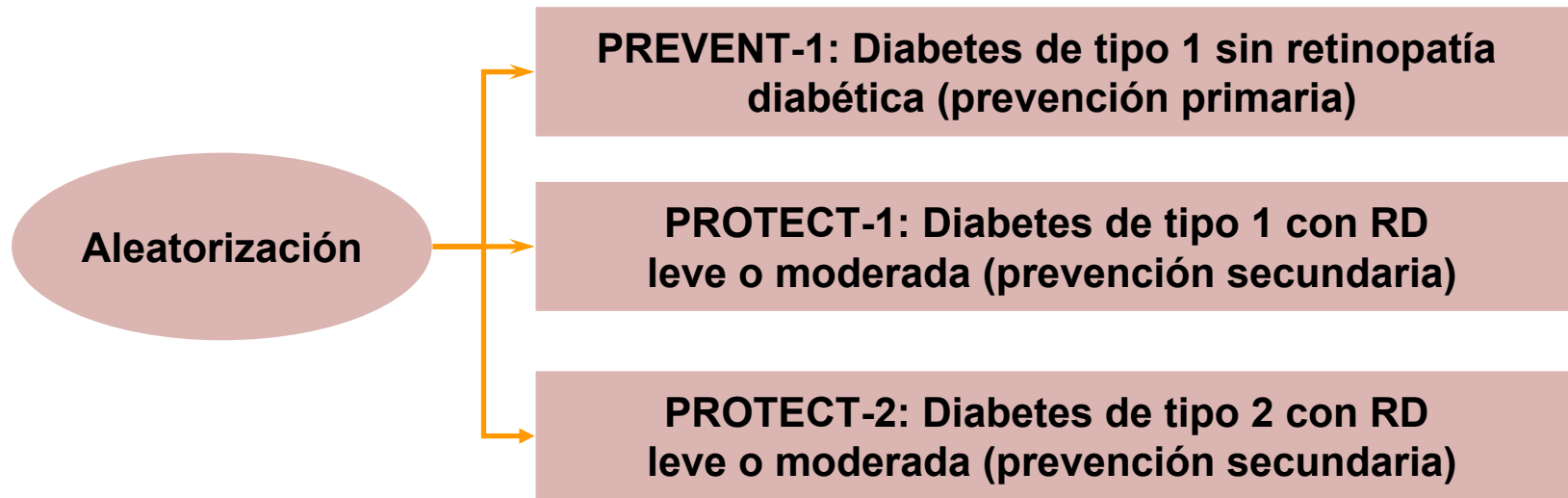


Estudio EUCLID: efecto del tratamiento con lisinopril en la RD



Programa de estudios DIRECT: poblaciones del estudio

Tres ensayos multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo que investigan los efectos de candesartán, un antagonista del receptor de la angiotensina II de tipo 1 (AT₁), sobre la incidencia y progresión de la retinopatía diabética



Programa de estudios DIRECT: pregunta del estudio



¿En pacientes con diabetes de tipo 1 y 2, el bloqueo del sistema SRA con el antagonista del receptor de la angiotensina II de tipo 1 (AT₁) candesartán:

- Previene la incidencia y progresión de la retinopatía diabética en la diabetes de tipo 1 y 2?
- Reduce la incidencia de microalbuminuria?

1.DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 255–261.

2.DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 26–32.

Programa de estudios DIRECT: objetivos de los estudios individuales



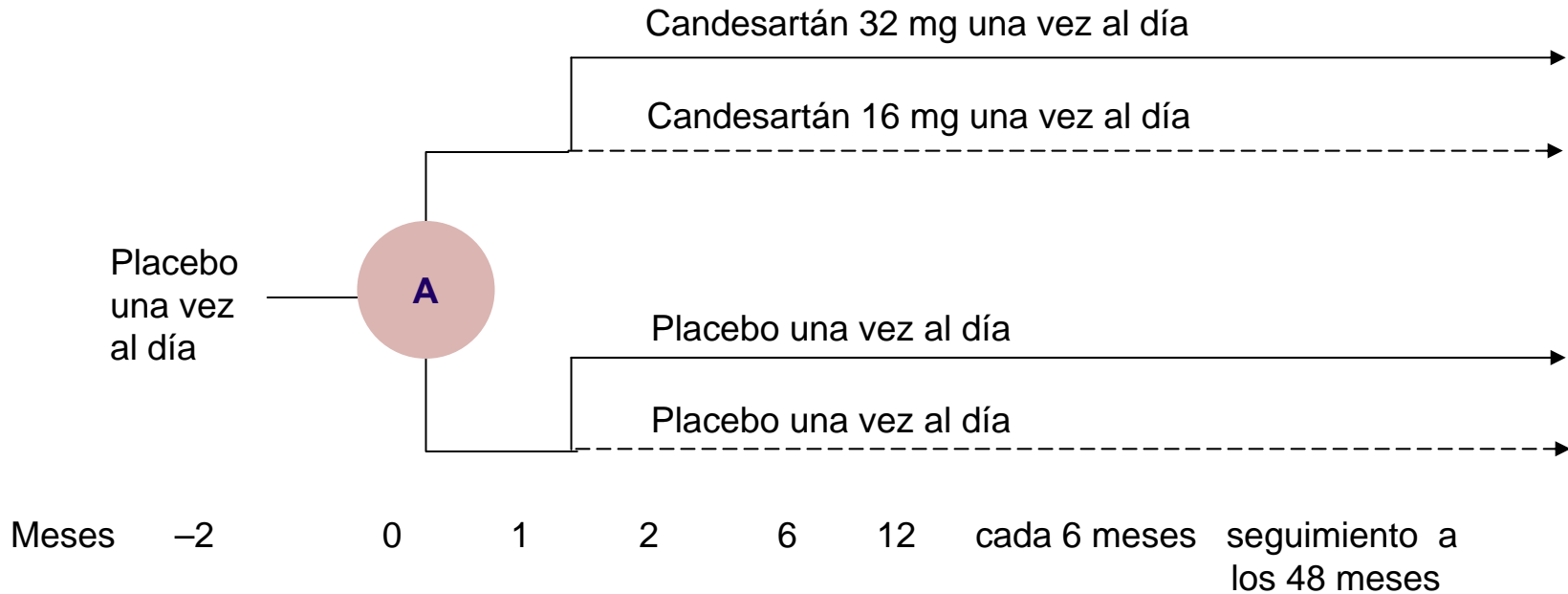
– Los objetivos principales consisten en examinar el efecto de candesartán sobre:

- La **incidencia** de retinopatía diabética (es decir, prevención primaria) en pacientes normotensos, con niveles normales de albuminuria y diabetes de tipo 1
- La **progresión** de retinopatía diabética (es decir, prevención secundaria) en:
 - En pacientes normotensos, con niveles normales de albuminuria y diabetes de tipo 1
 - En pacientes normotensos o hipertensos tratados, con niveles normales de albuminuria y diabetes de tipo 2

– Los objetivos secundarios consisten en examinar el efecto de candesartán sobre:

- La tasa de **excreción urinaria de albúmina**
- La incidencia de edema macular y/o retinopatía diabética proliferativa clínicamente significativos (estudios de prevención secundaria)

Programa de estudios DIRECT: diseño de los estudios



El seguimiento de los pacientes durará al menos 4 años tras la aleatorización

DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 255–261.

Programa de estudios DIRECT: criterios de valoración de los estudios



El criterio principal de valoración de los tres estudios individuales es el cambio en el nivel de retinopatía, ya sea en incidencia o progresión:

- La **incidencia** se define como **un cambio de 2 niveles** en la escala de gravedad de la retinopatía diabética del estudio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) desde 10/10
- La **progresión** se define como **un cambio de 3 niveles** en la escala ETDRS

Mediciones clínicamente significativas de la progresión de la enfermedad



- Un cambio de dos niveles en la gravedad de la retinopatía diabética predice el desarrollo de retinopatía diabética proliferativa o edema macular clínicamente significativo en un periodo de 10 años¹
- Un cambio de dos niveles tiene una potencia predictiva equivalente a un cambio de tres niveles²

“Las autoridades reguladoras consideran que un cambio de dos o tres niveles en la escala ETDRS es un criterio de valoración indirecto aceptable sobre la ceguera”³

1. Klein R, et al. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(4): 547–553.

2. DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 255–261.

3. DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 26–32.

Programa de estudios DIRECT: características basales (1)

Programa de estudios DIRECT

	Prev. 1° en DM 1	Prev. 2° en DM 1	Prev. 2° en DM 2
n	1421	1905	1905
Edad, años	30 (8,1)	32 (8,5)	57 (7,8)
Varones, %	57	57	50
Raza, % blancos	97	98	96
Tabaquismo, %	26	26	15
Duración de la diabetes, años	6,7 (3,9)	11,0 (4,3)	8,8 (4,9)
Tratamiento de insulina, %	100	100	37
Hipertensión tratada, %	0	0	63
Media (DE)			

Programa de estudios DIRECT: características basales (2)

Programa de estudios DIRECT

	Prev. 1° en DM 1	Prev. 2° en DM 1	Prev. 2° en DM 2
Infarto de miocardio, %	0,1	0,1	5,2
Ictus, %	0,1	0,2	1,4
PAS, mmHg	116 (9,6)	117 (9,8)	133 (13,6)
PAD, mmHg	72 (7,1)	74 (6,7)	78 (7,0)
IMC, kg/m ²	24,0 (3,4)	24,7 (3,6)	29,4 (4,7)
Media (DE)			

DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 25–32.

Programa de estudios DIRECT: presión arterial a nivel basal y en el seguimiento

	Basal¹	1 año²	2 años²
Prevencción primaria en pacientes con DM tipo 1	116/72	116/72	117/73
Prevencción secundaria en pacientes con DM tipo 1	117/74	117/72	119/73
Prevencción secundaria en pacientes con DM tipo 2 con hipertensión	139/79	136/79	137/78
Prevencción secundaria en pacientes con DM tipo 2 sin hipertensión	123/76	124/74	127/75

1. DIRECT Programme Study Group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 25–32.

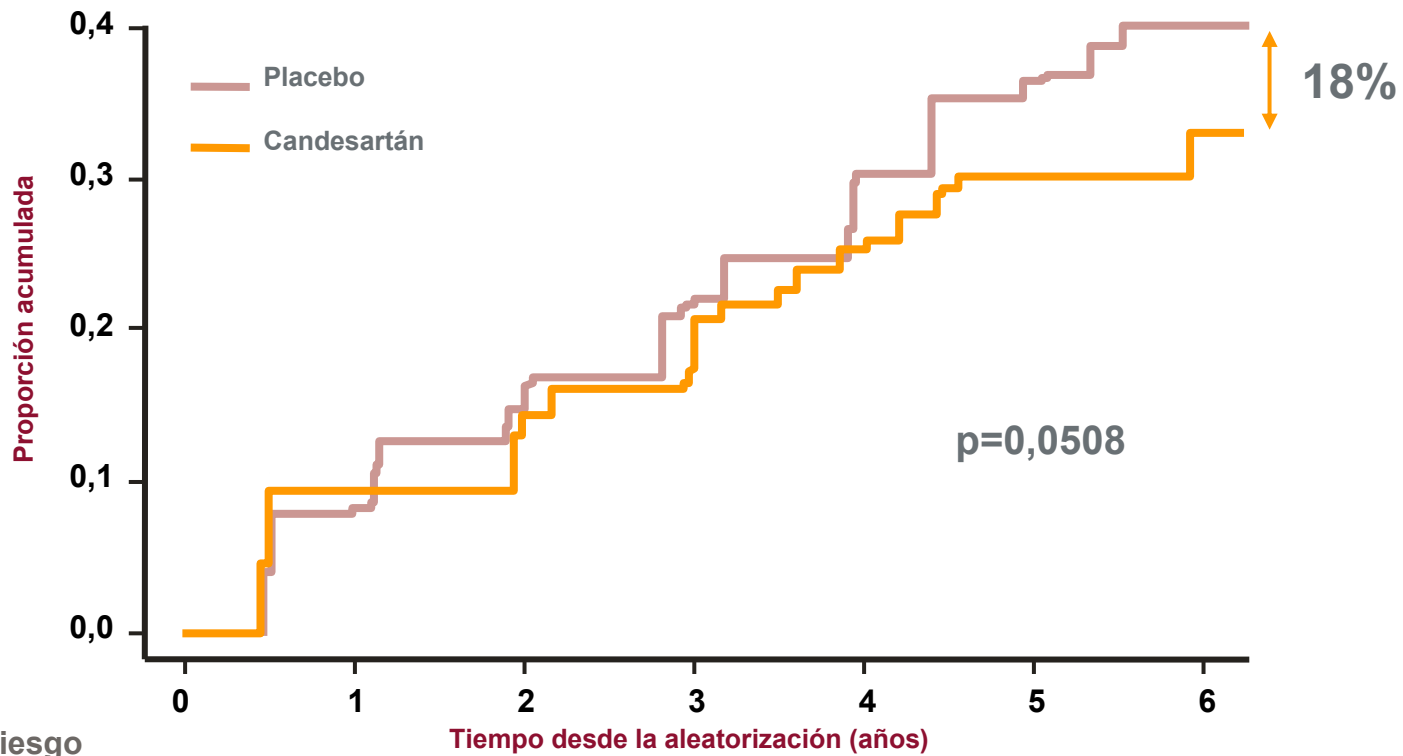
2. Sjolie AK, *et al.* Data on file, 2007.



DIRECT- Prevent 1

**Efecto del candesartán en la
incidencia de la RD en pacientes
con diabetes tipo 1**

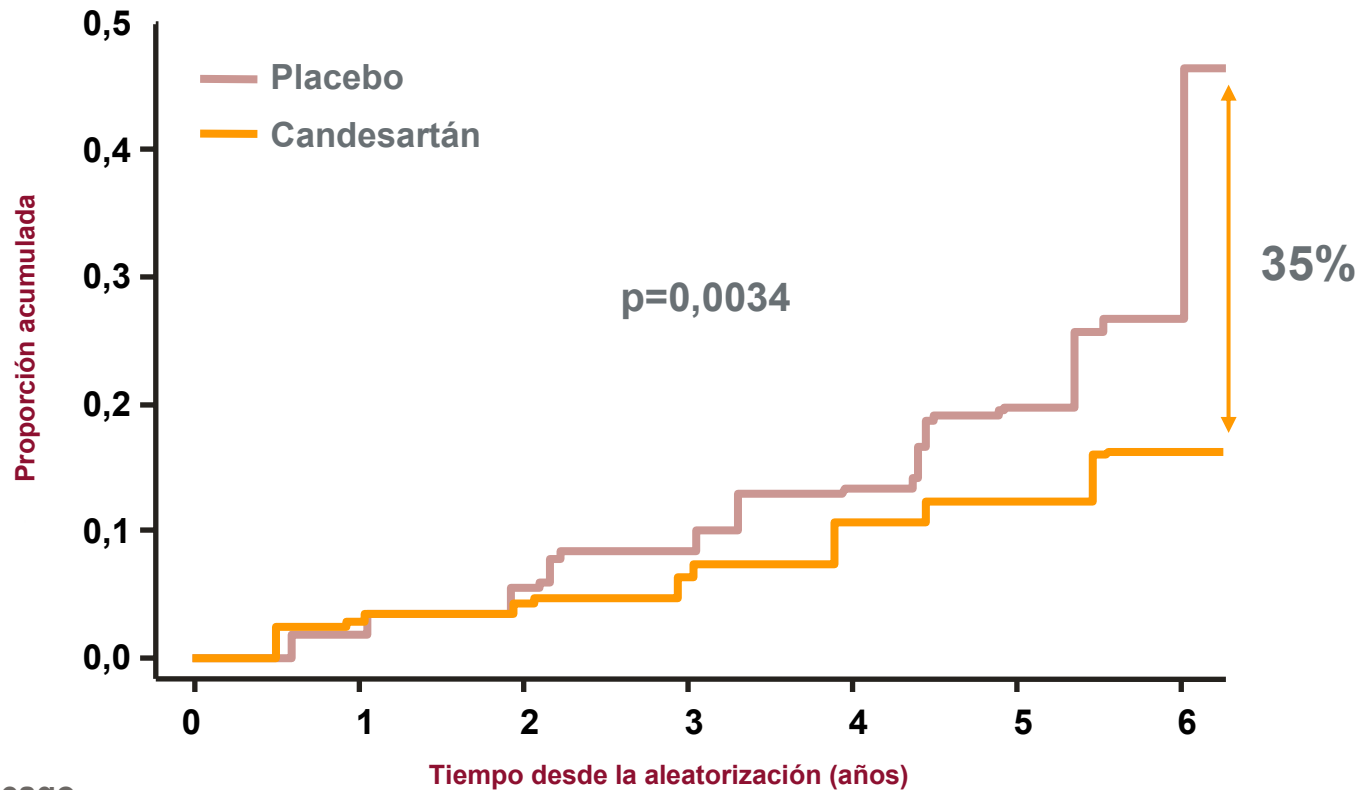
DIRECT-Prevent 1: Incidencia de la retinopatía cambio de 2 grados en escala ETDTRS



Cantidad en riesgo

Placebo	710	644	585	518	347	87	0
Candesartán	711	633	573	524	356	91	1

DIRECT-Prevent 1: Incidencia de la retinopatía cambio de 3 grados en escala ETDRS



Cantidad en riesgo

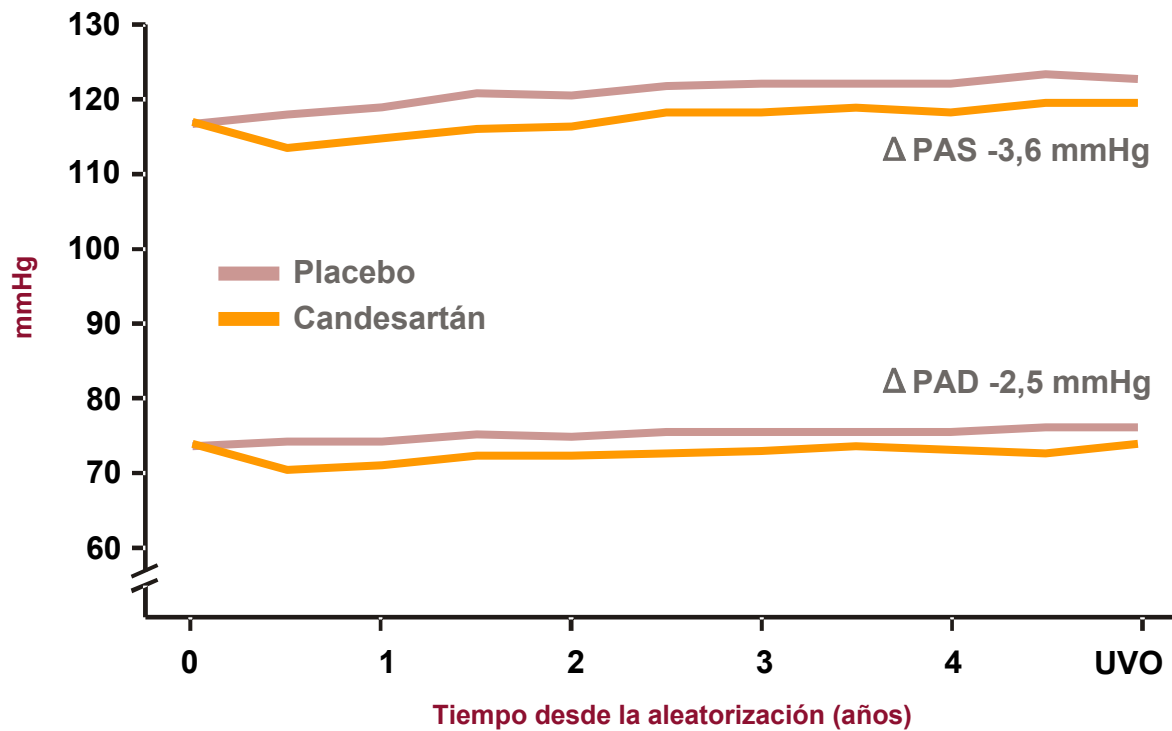
Placebo	710	663	630	587	419	109	1
Candesartán	711	651	615	587	422	108	1



DIRECT-Protect 1

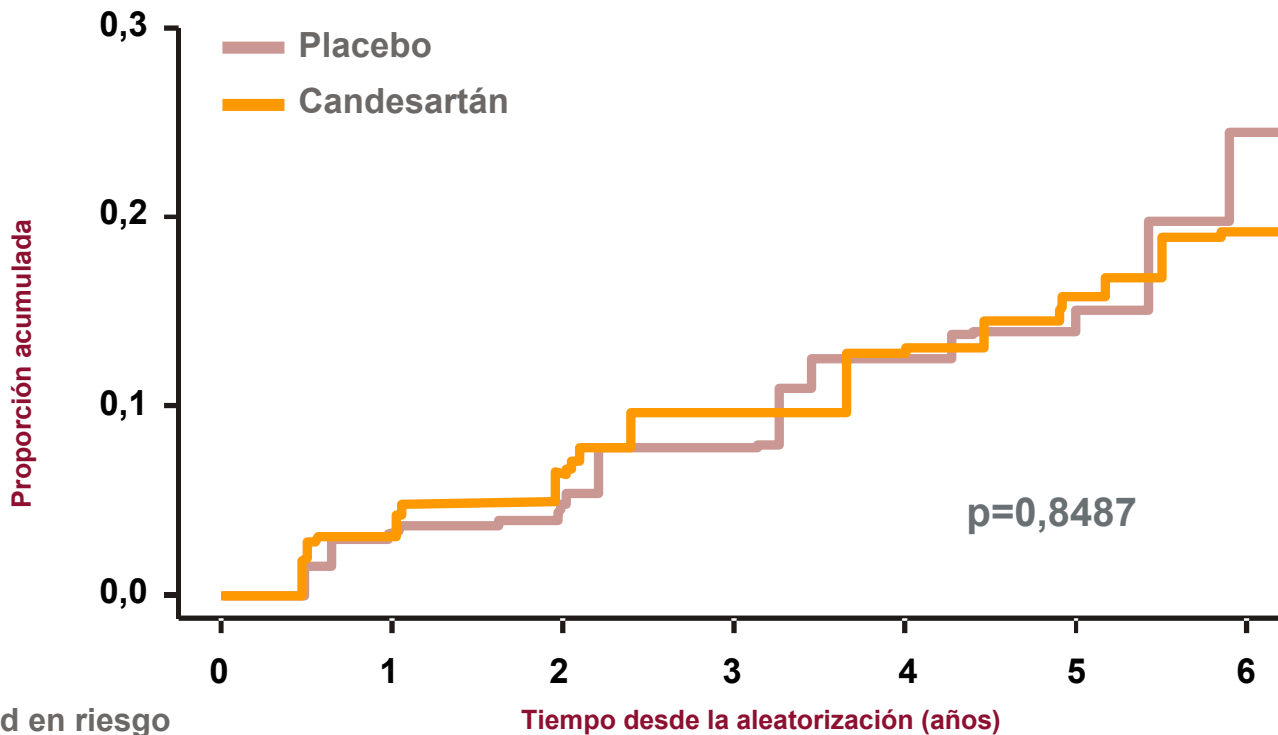
Efecto del candesartán en la **progresión
de la RD en pacientes con diabetes tipo 1**

DIRECT-Protect 1: Presión sistólica y diastólica



UVO= Último valor obtenido

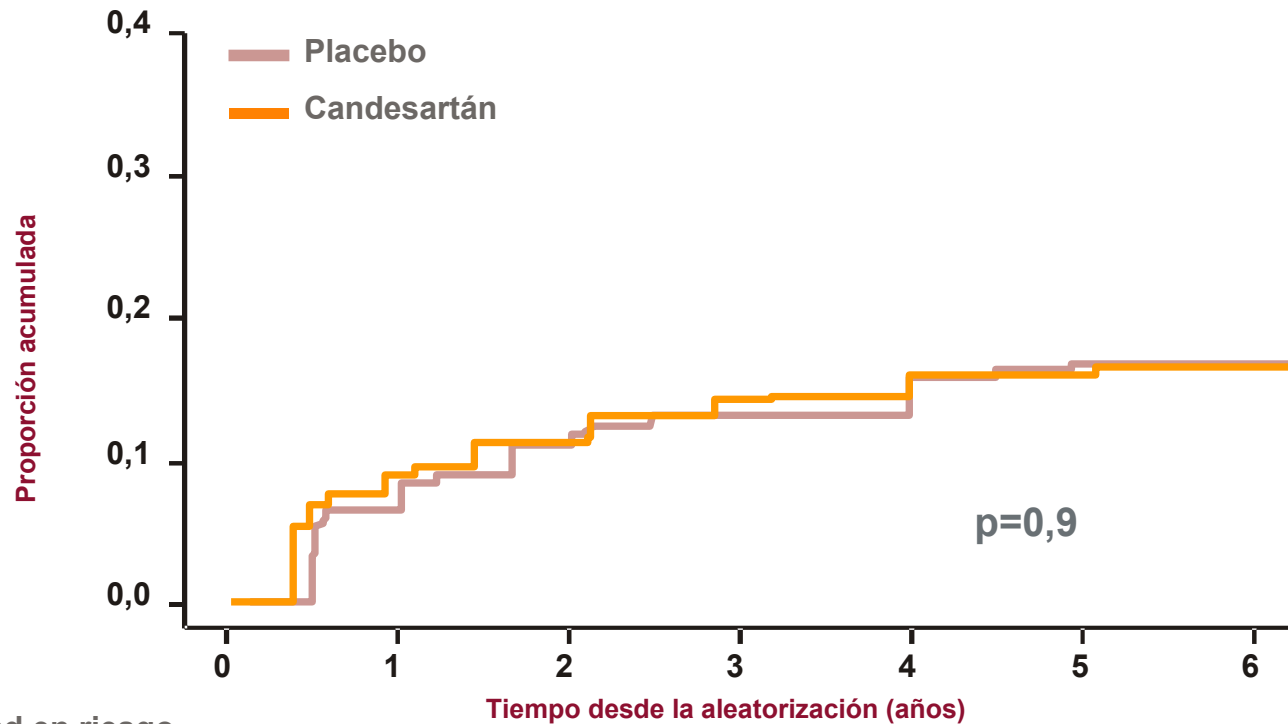
DIRECT-Protect 1: Progresión de la retinopatía cambio de 3 grados en escala ETDRS



Cantidad en riesgo

	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	954	875	820	770	612	188	4
Candesartán	915	863	814	767	626	195	5

DIRECT-Protect 1: Regresión de la retinopatía



Cantidad en riesgo

Placebo	954	840	772	713	559	167	5
Candesartán	951	820	773	728	591	187	5

DIRECT Programme Steering Committee Presentación 11/09/08 EASD, Roma.

DIRECT-Prevent 1 y DIRECT-Protect 1: Acontecimientos adversos para la población de seguridad

	Direct-Prevent 1		Direct-Protect 1	
	Candesartán	Placebo	Candesartán	Placebo
Población de seguridad	710	710	951	951
Acontecimientos adversos durante el tratamiento*	505 (71%)	517 (73%)	738 (78%)	721 (76%)
Suspendió la medicación debido a acontecimientos adversos	22 (3%)	18 (3%)	17 (2%)	16(2%)
Muertes	7 (1%)	5(1%)	7 (1%)	8 (1%)

*Los más comunes son nasofaringitis, hipoglucemia, hipotensión, cefalea



DIRECT- Protect 2

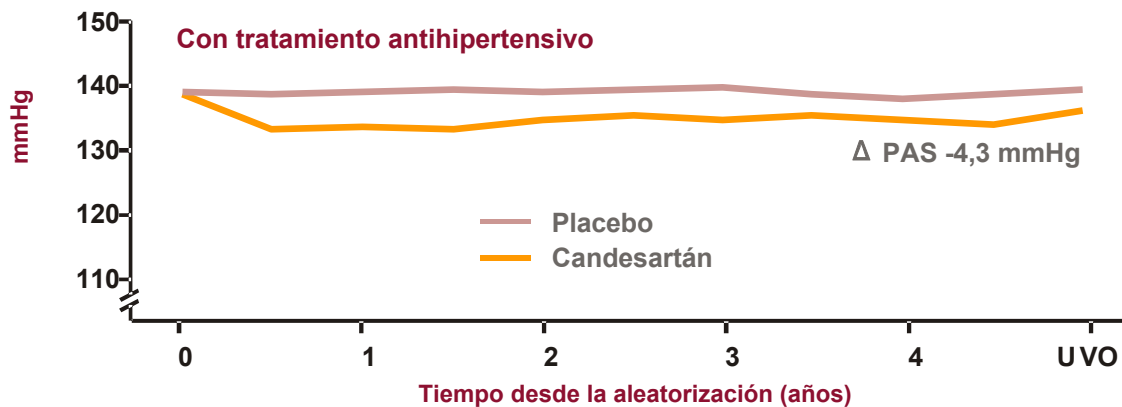
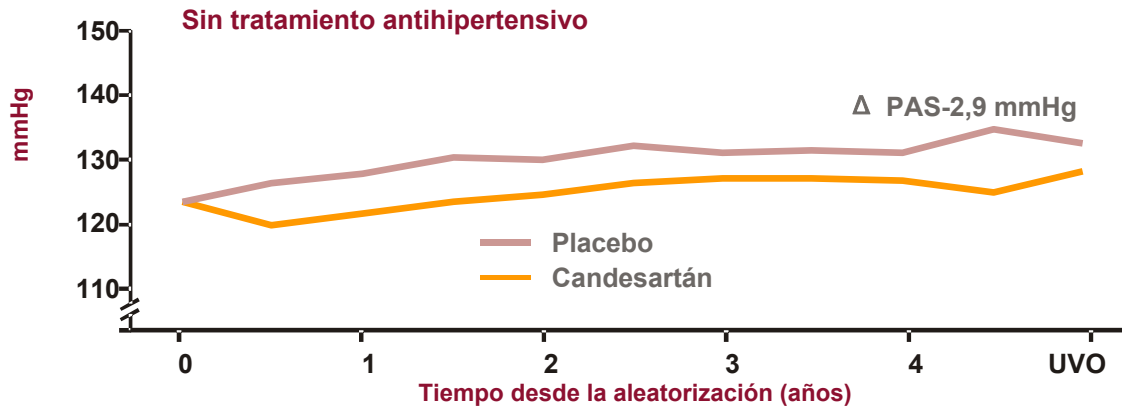
**Efecto del candesartán en la
progresión de la RD en pacientes con
diabetes tipo 2**

DIRECT-Protect 2: Características basales

	Candesartán n=951	Placebo n=954
Hombre	466 (49%)	482 (51%)
Edad (años)	56,9 ± 7,6	56,8 ± 7,9
Duración de la diabetes (años)	8,8 ± 4,9	8,7 ± 4,8
Hba_{1c} (%)	8,2 ± 1,6	8,2 ± 1,6
Sin tratamiento hipertensivo SBP/DBP (mmHg)	123/75	123/76
En tratamiento hipertensivo (62 %) PAS/PAD (mmHg)	139/79	139/80

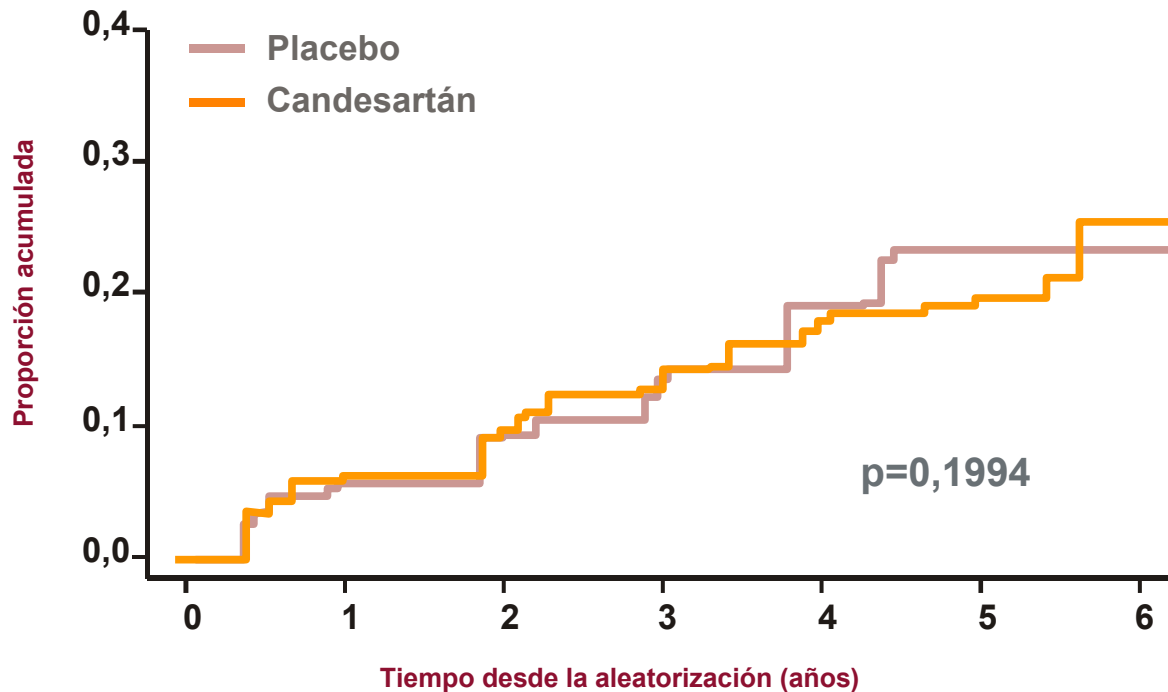
Media ± SD

DIRECT-Protect 2: Presión arterial sistólica



UVO = Último valor obtenido

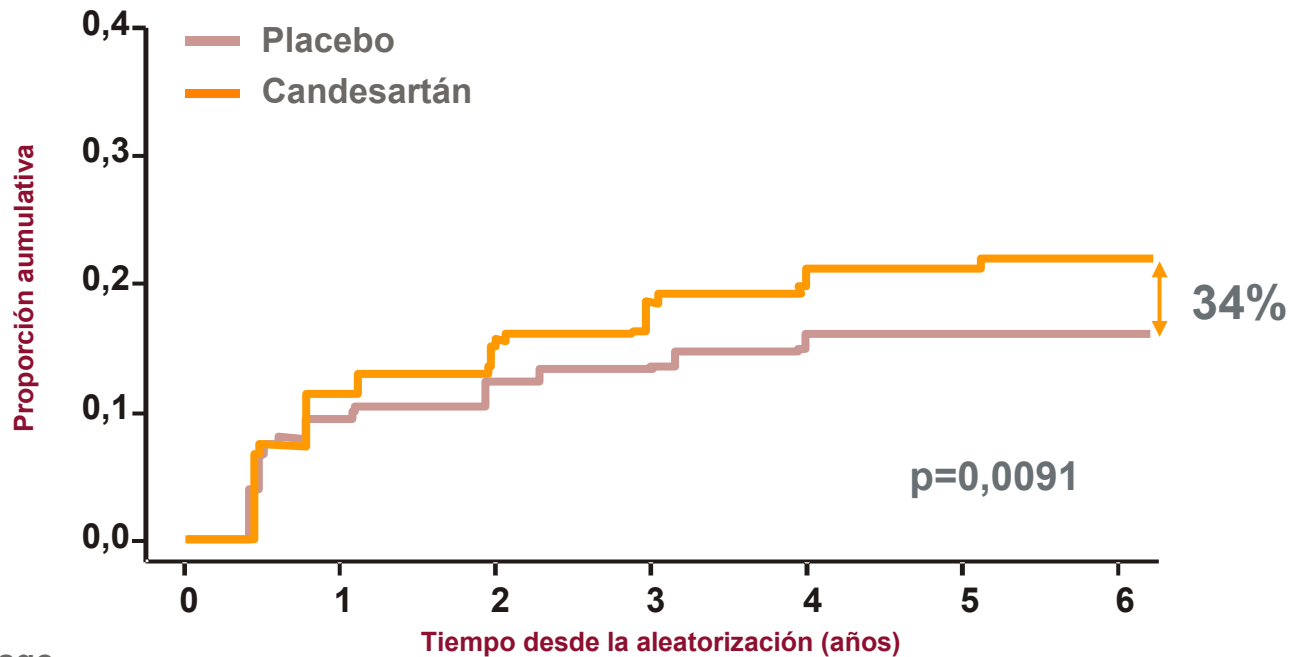
DIRECT-Protect 2: Progresión de la retinopatía cambio de 3 grados en escala ETDRS



Cantidad en riesgo

Placebo	954	845	794	737	513	112	3
Candesartán	951	848	807	737	540	123	0

DIRECT-Protect 2: Regresión de la retinopatía



Cantidad en riesgo

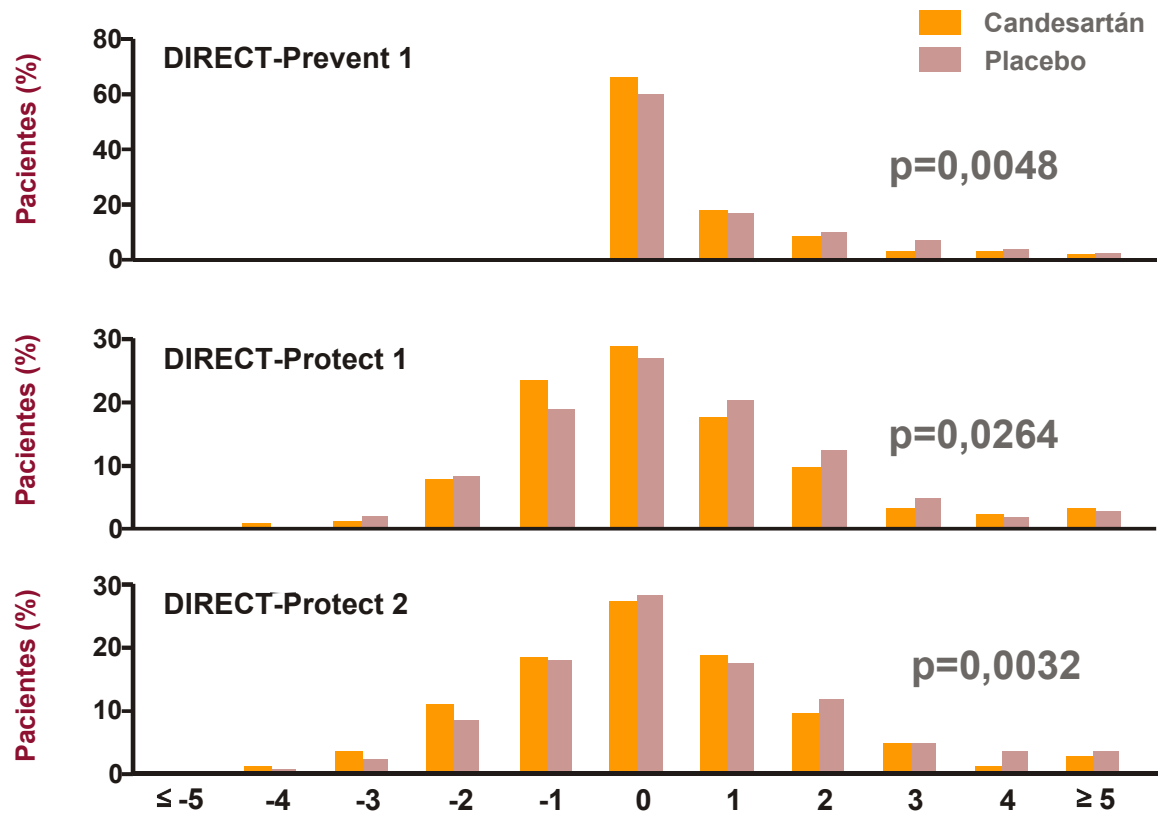
Placebo	954	812	760	713	510	93	1
Candesartán	951	811	755	692	492	100	0

DIRECT-Protect 2: Acontecimientos adversos para la población de seguridad, n (%)

	Candesartán n=951	Placebo n=954
Población de seguridad	949	953
Acontecimientos adversos durante el tratamiento*	796 (84%)	786 (83%)
Suspendió la medicación debido a acontecimientos adversos	37 (4%)	42 (4%)
Muertes	37 (4%)	35 (4%)

* Los más comunes fueron hipertensión, cefalea, gripe y dolor en las extremidades

Programa DIRECT: Cambios en el nivel de la escala ETDRS



Número de cambios en la escala ETDRS desde la visita basal hasta la última visita

The Lancet published on-line september 26, 2008 DOI:10.1016/s0140-6736(08)61411-7

The Lancet published on-line september 26, 2008 DOI:10.1016/s0140-6736(08)61412-9



- **Candesartán redujo la incidencia de la retinopatía en los pacientes con diabetes tipo 1, normoalbuminúricos y normotensos en:**
 - 18 % (p=0,0508), 2 cambios en escala ETDRS, criterio de valoración principal**
 - 35 % (p=0,003), 3 cambios en escala ETDRS, análisis a posteriori**
- **No se observó efecto en la progresión de la retinopatía en pacientes con diabetes tipo 1, pero hubo una reducción no significativa del 13% en pacientes de tipo 2 (p=0,2)**
- **Candesartán mejoró la regresión de la retinopatía en un 34 % (p=0,009) en pacientes con diabetes de tipo 2**
- **El nivel de retinopatía se vio afectado más favorablemente con candesartán al final de los tres estudios en comparación con placebo**

DIRECT-Renal: CONCLUSIONES

