

# Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)

**Angeles Alonso García**

S. Cardiología.

Hospital Puerta de Hierro. Madrid

**Sara Artola Menéndez**

Centro de Salud Hereza. Madrid

**Pedro Conthe Gutierrez**

S. Medicina Interna.

H. Gregorio Marañón. Madrid

**F. Javier García Soidán**

Centro de Salud. Porriño. Pontevedra

**Arturo Lisboa Gil**

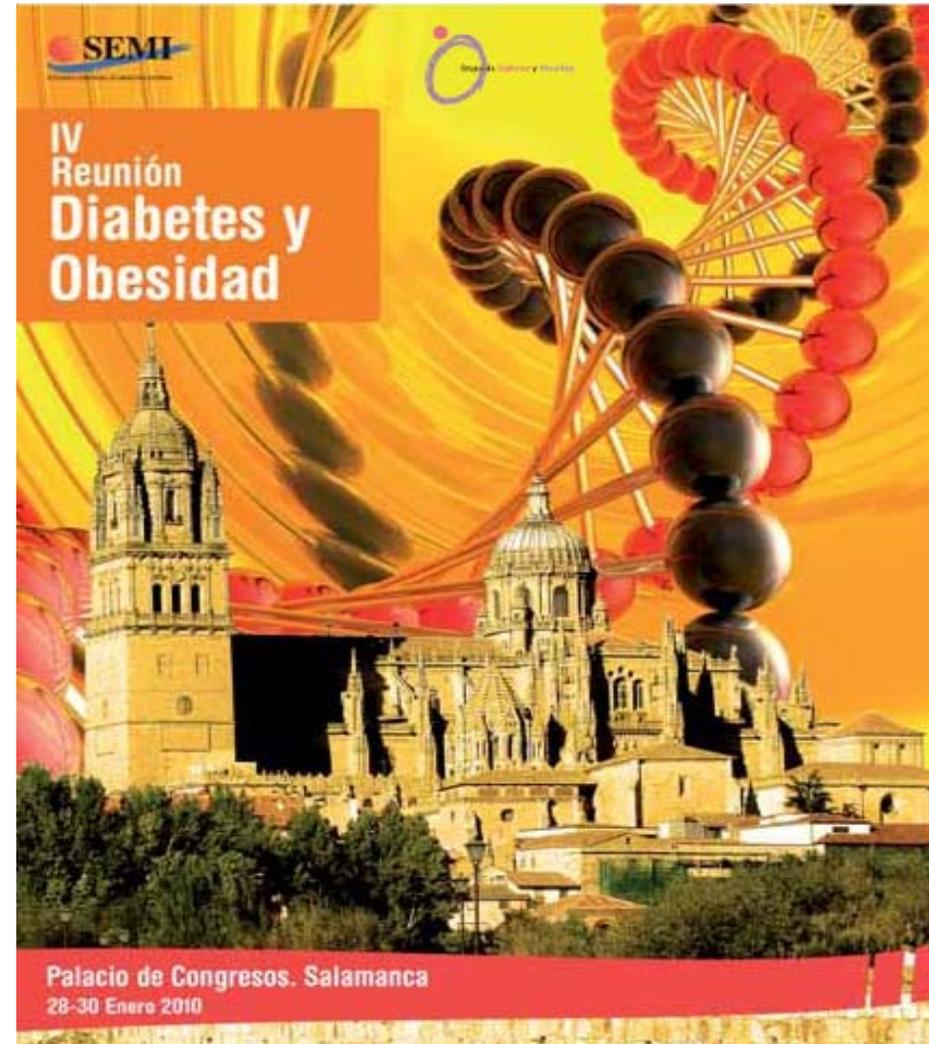
S. Endocrinología y Nutrición.

Hospital Central de la Defensa. Madrid

**Mar Moreno Yangüela**

S. Cardiología

Hospital La Paz. Madrid



# Tratamiento farmacológico de la DM tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)

**1ª Pregunta:**

**¿Qué concentraciones de HbA1c son las más adecuadas para reducir o no aumentar el riesgo CV y la mortalidad?**

**2ª Pregunta:**

**¿Qué hipoglucemiantes se asocian con un menor riesgo CV y mortalidad?**

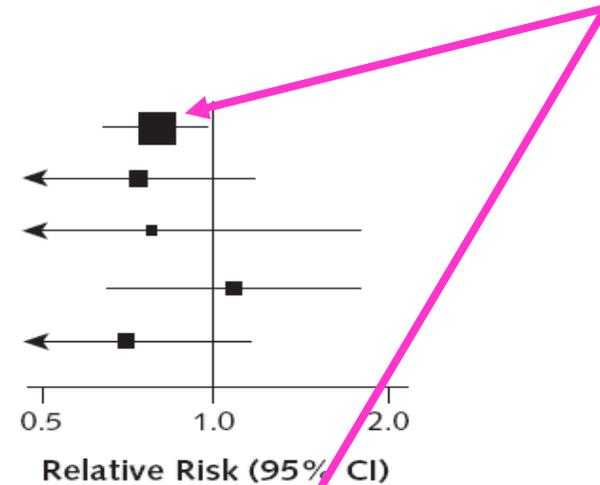
# Probabilidad de IM (fatal y no fatal), ictus (fatal y no fatal) y arteriopatía periférica

## Meta-análisis. Kelly.

### A. Early Trials

### UKPDS

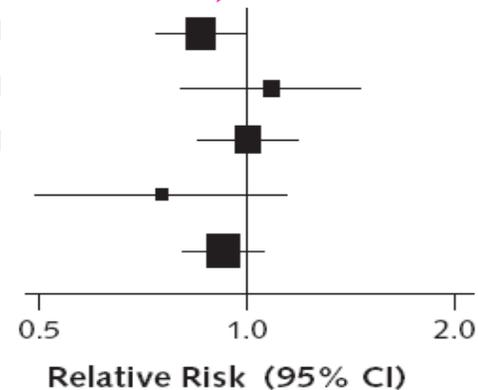
Event	Events/Total, <i>n/n</i>	
	Intensive	Conventional
Nonfatal MI	221/3071	141/1549
Fatal MI	250/3071	150/1549
Nonfatal stroke	120/3071	60/1549
Fatal stroke	49/3071	24/1549
PAD	35/3071	27/1549



### B. Recent Trials

### ACCORD, ADVANCE, VADT

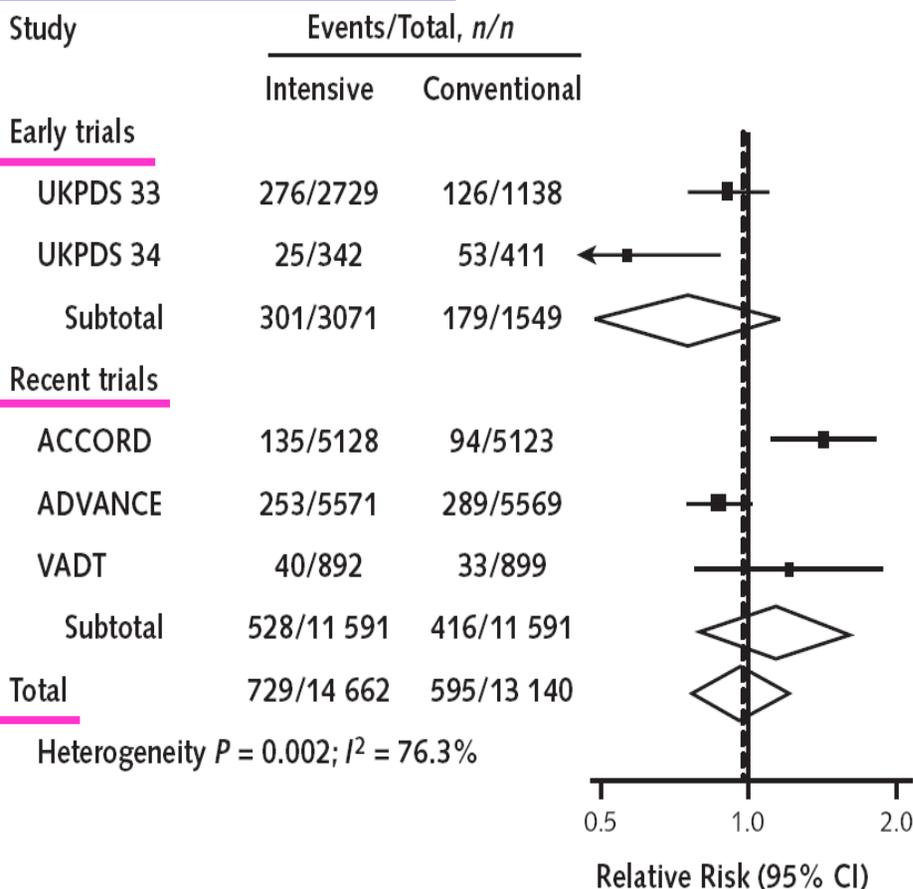
Event	Events/Total, <i>n/n</i>	
	Intensive	Conventional
Nonfatal MI	390/11 591	457/11 591
Fatal MI	290/11 591	287/11 591
Nonfatal stroke	303/11 591	302/11 591
Fatal stroke	39/11 591	52/11 591
PAD	374/6463	406/6468



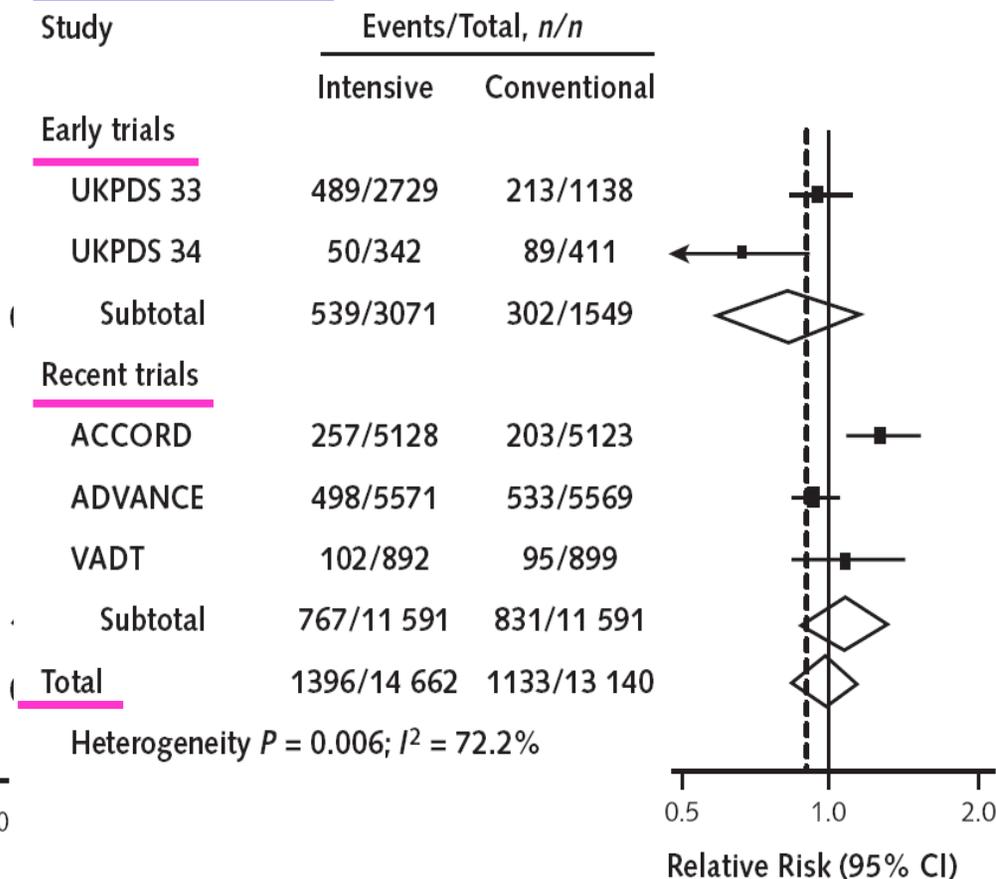
# Mortalidad cardiovascular y mortalidad global

## Meta-análisis. Kelly.

### E. Cardiovascular Disease Mortality

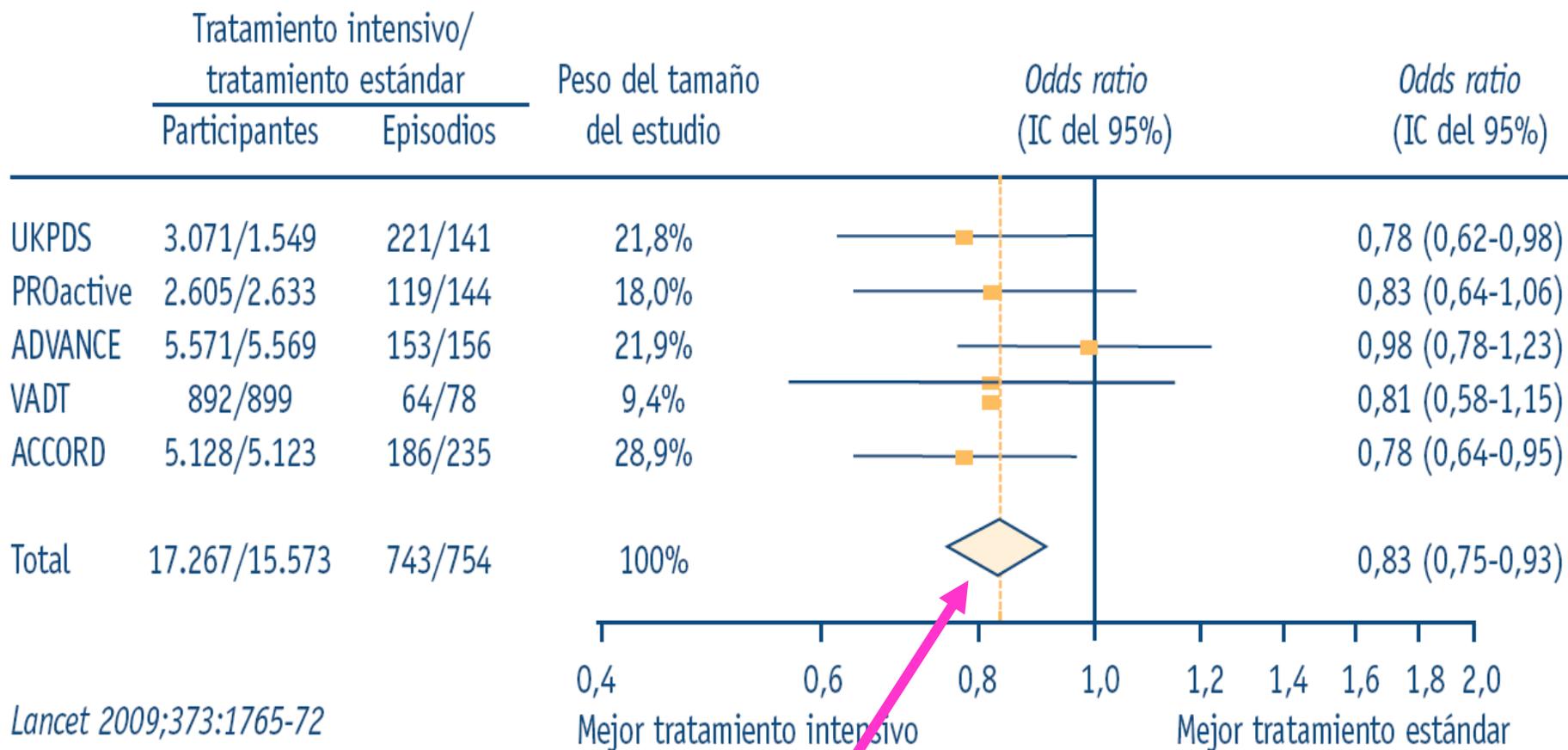


### F. All-Cause Mortality



# Probabilidad de IM no fatal, con control intensivo de la glucemia vs control estándar

## Meta-análisis de Ray (33.000 pacientes)



Lancet 2009;373:1765-72

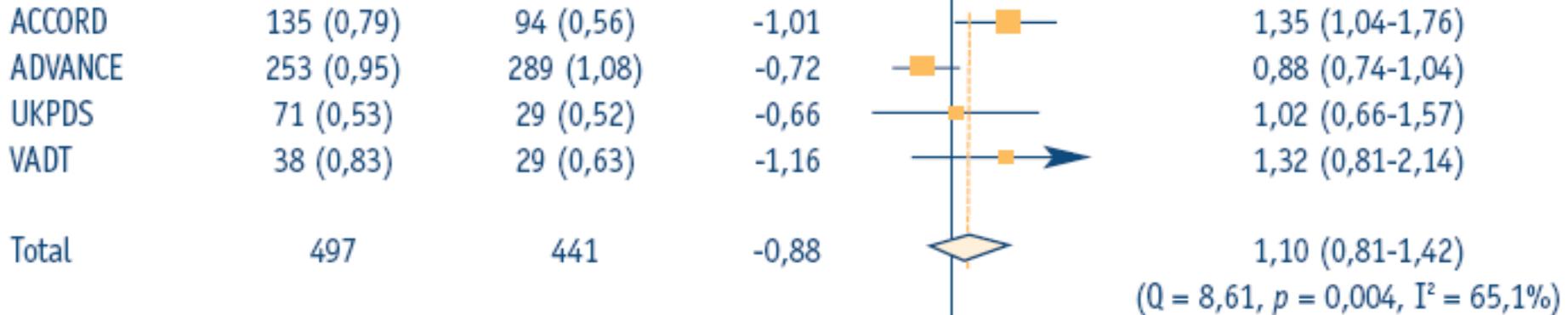
# Efecto del control intensivo de la glucemia sobre la mortalidad cardiovascular y total

## Meta-análisis CONTROL

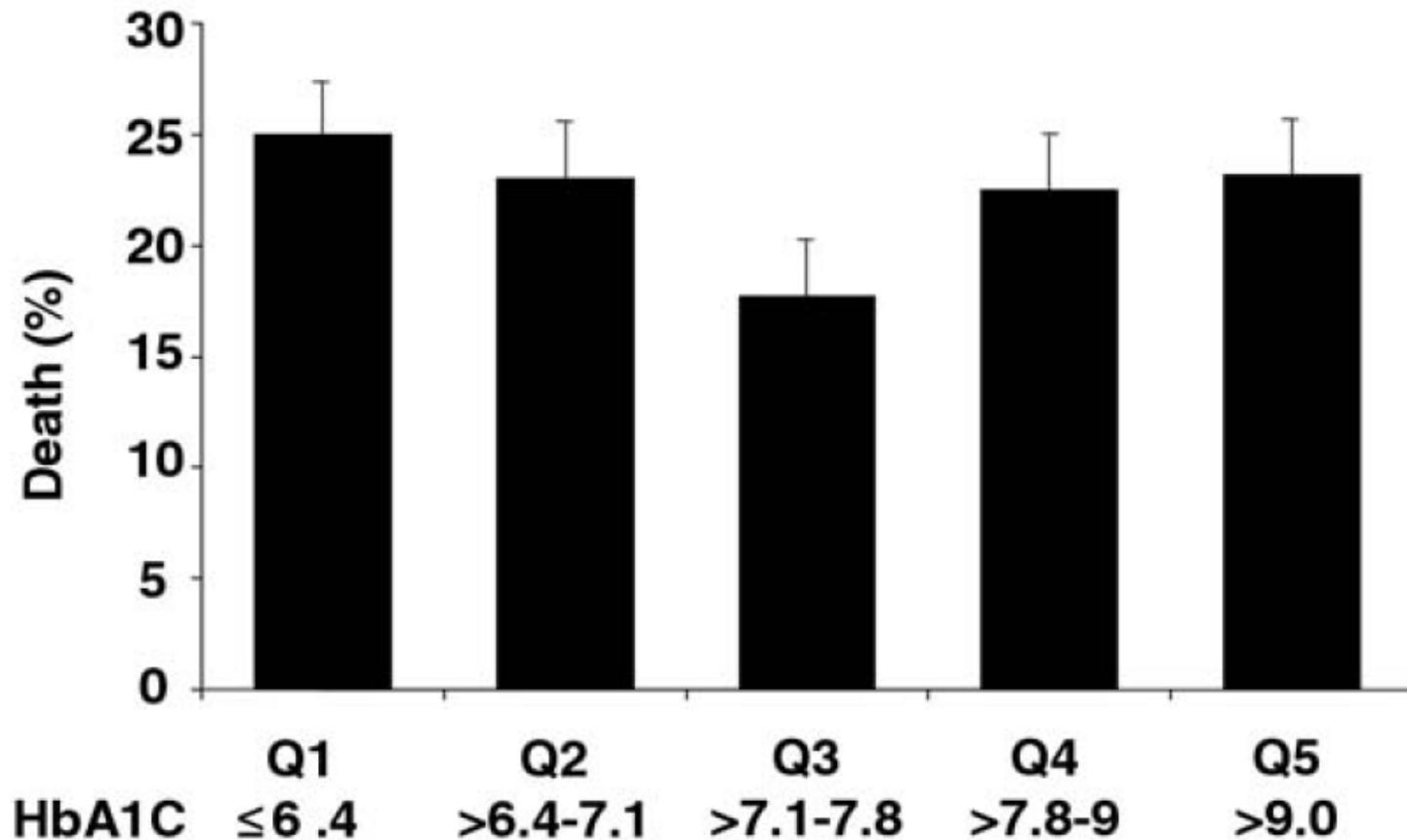
### Mortalidad total



### Mortalidad cardiovascular



# Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients With Diabetes



**Figure 1**

**Proportion of Patients Who Died at 2-Year Follow-Up by Quintiles of HbA1C**

# Conclusiones

## Recomendaciones

- A1c < 7% para la mayoría de los pacientes
- En algunos, A1c < 6.5%
  - sin hipoglucemias graves u otros efectos adversos
  - tiempo corto de evolución
  - esperanza de vida larga
  - sin enfermedad cardiovascular
- En otros, A1c > 7%
  - hipoglucemias graves
  - esperanza de vida corta
  - complicaciones micro o macrovasculares avanzadas

**Table 11** —*Summary of glycemic recommendations for non-pregnant adults with diabetes*

---

A1C	<7.0%*
Preprandial capillary plasma glucose	70–130 mg/dl (3.9–7.2 mmol/l)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)
Key concepts in setting glycemic goals:	
<ul style="list-style-type: none"><li>● A1C is the primary target for glycemic control</li><li>● Goals should be individualized based on:<ul style="list-style-type: none"><li>● duration of diabetes</li><li>● age/life expectancy</li><li>● comorbid conditions</li><li>● known CVD or advanced microvascular complications</li><li>● hypoglycemia unawareness</li><li>● individual patient considerations</li></ul></li><li>● More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients</li></ul>	
Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals	

---

\*Referenced to a nondiabetic range of 4.0–6.0% using a DCCT-based assay. †Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

# Tratamiento farmacológico de la DM tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)

## 2ª Pregunta:

¿Qué hipoglucemiantes se asocian con un menor riesgo CV y mortalidad?

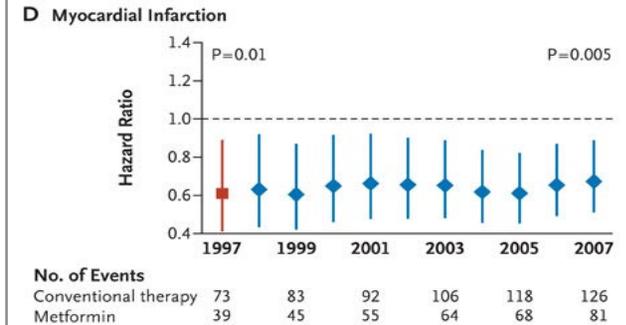
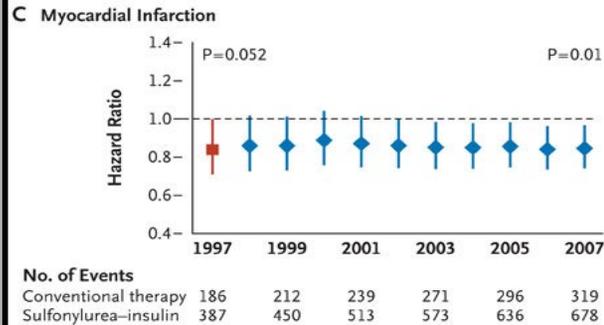
# UKPDS Post-Trial

(10 años de seguimiento  
tras la finalización del  
Estudio)

## Infarto de Miocardio

**- 15%**  
**Sulfonilurea-Insulina**

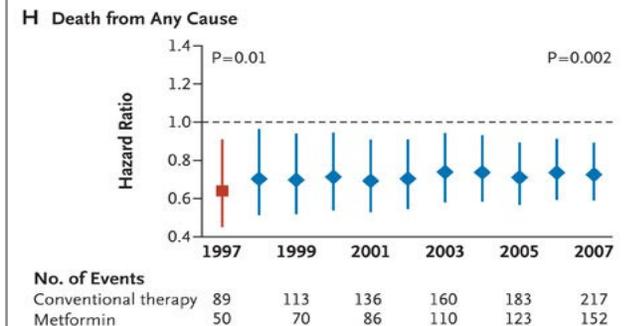
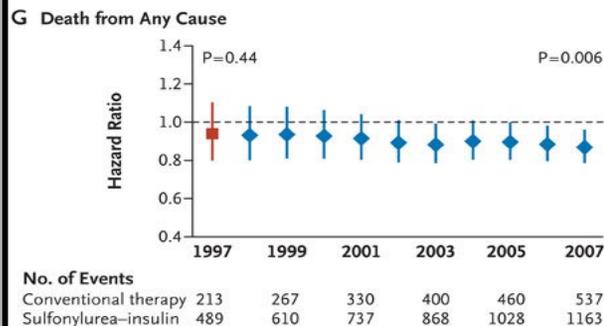
**-33%**  
**Metformina**



## Mortalidad global

**-13%**  
**Sulfonilurea-Insulina**

**-27%**  
**Metformina**



Holman R et al.  
N Engl J Med 2008;359:1577-1589

# Contraindications can damage your health- is metformin a case in point?

A. Holstein. *Diabetologia* (2005) 48:2454-59

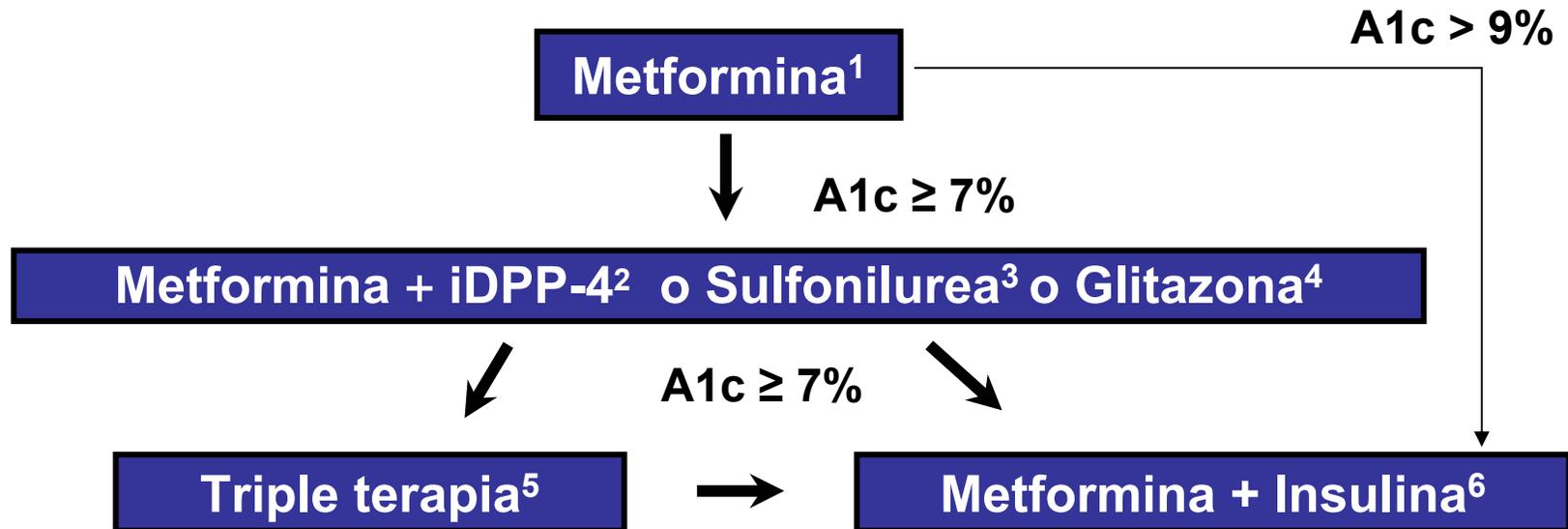
## Propuesta de retirada de contraindicaciones:

- 1) Ancianidad
- 2) Insuficiencia renal crónica (Clcr >40 ml/min)
- 3) Fallo cardiaco crónico (NYHA estadíos I y II)
- 4) Retirada de la metformina 2 días antes de la cirugía o administración de contrastes radiológicos

## Contraindicaciones que se mantienen

- Insuficiencia renal (Clcr < 40)
- Hipoxia

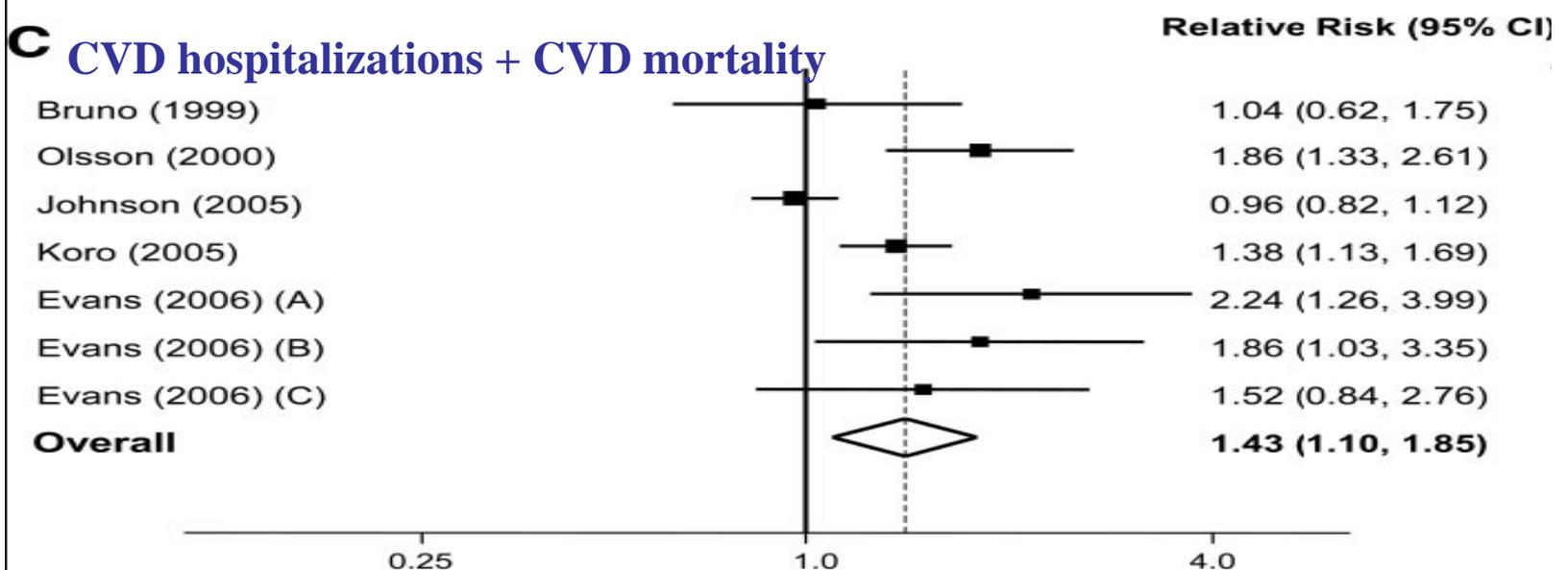
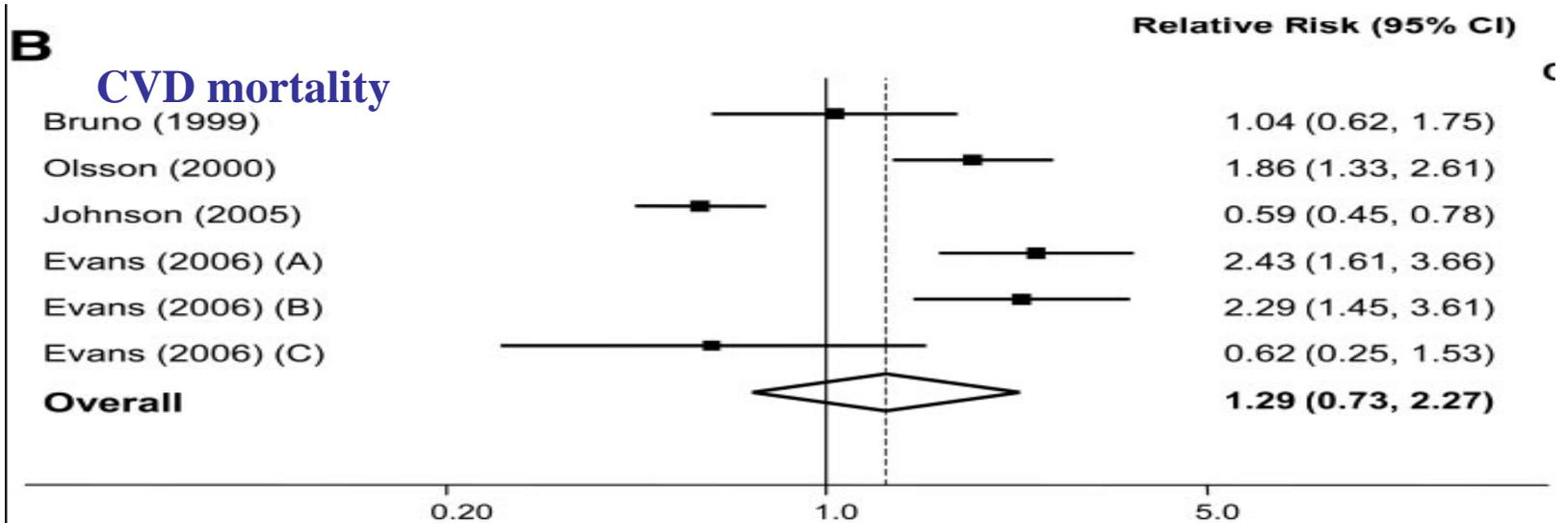
# Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)



1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y evitar glibenclamida por mayor riesgo de hipoglucemia).
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar exenatide si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.
3. Alternativamente considerar repaglinida (bajo riesgo hipoglucemia)
- 4.- Bajo riesgo de hipoglucemia y seguridad en cardiopatía isquémica (estudios PROACTIVE, RECORD, BARI 2D) y contraindicado en IC .
5. Considerar MET+ IDPP4+ GTZ o MET+ SU+GTZ.
6. Preferiblemente análogos de Insulina (menor riesgo hipoglucemias que Insulina humana)

# Is the Combination of SU and Metformin Associated with an Increased Risk of CVD or All-Cause Mortality?

A meta-analysis of observational studies. [Diabetes Care 2008;31:1672-8](#)



# Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia

A study based on continuous monitoring

CYRUS DESOUZA, MD<sup>1</sup>  
HOLGER SALAZAR, MD<sup>2</sup>  
B...

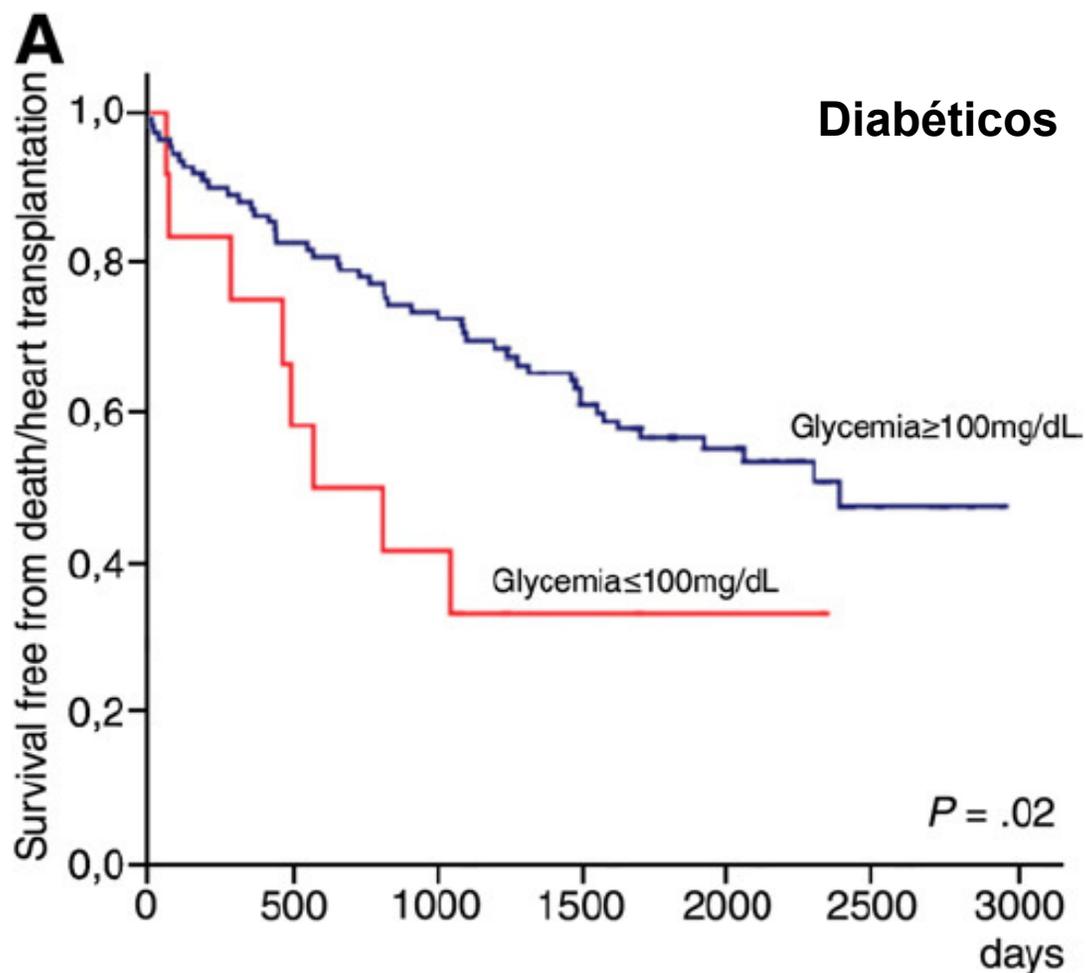
JOSEPH MURGO, MD<sup>2</sup>  
VIVIAN FONSECA, MD<sup>1</sup>

Table 2—CGMS and Holter monitoring abnormalities

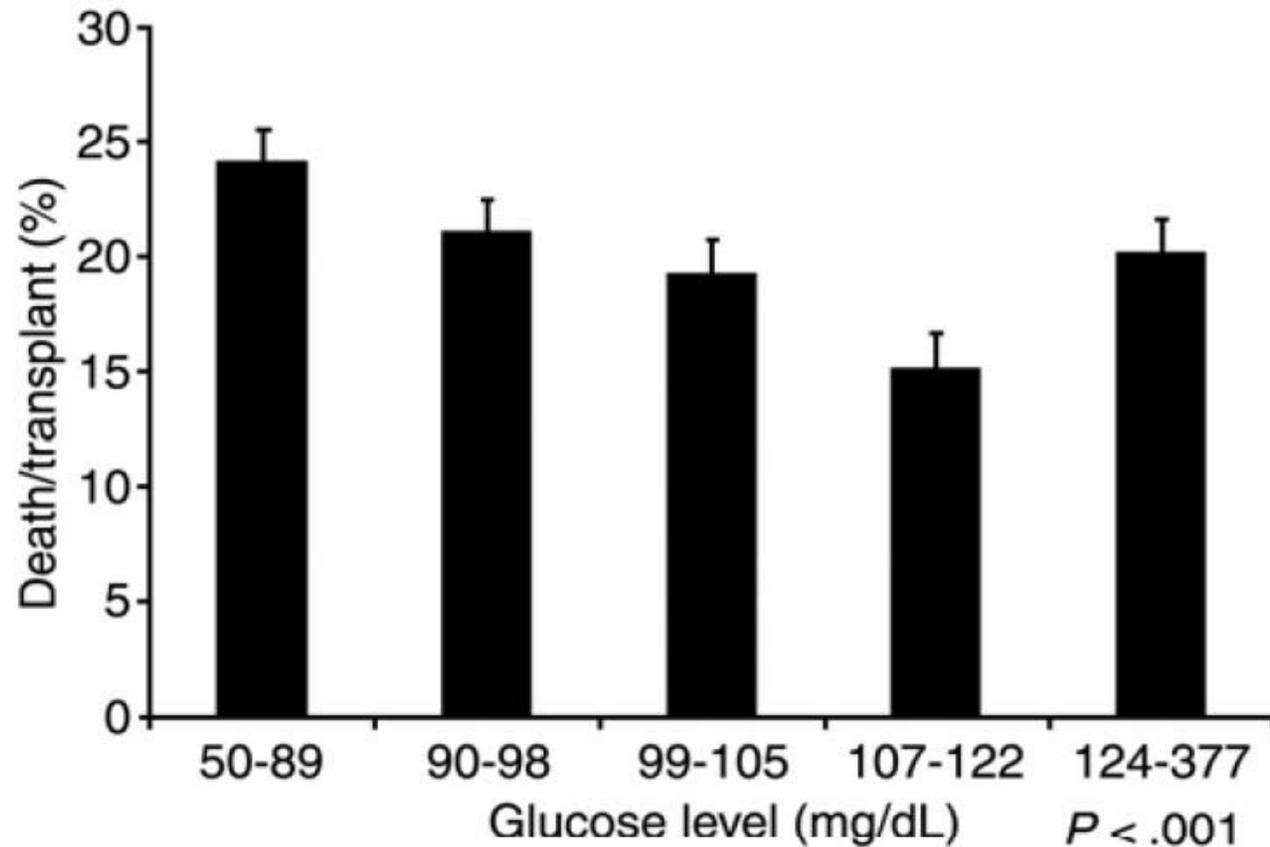
	Total episodes	Episodes with chest pain/angina	Episodes with ECG abnormalities
Hypoglycemia	54	10*	6*
Symptomatic	26	10*	4*
Asymptomatic	28	—	2
Normoglycemia without rapid changes	N/A	0	0
Hyperglycemia	59	1	0
Rapid changes in glucose ( $>100 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	50	9*	2

\* $P < 0.01$  vs. episodes during hyperglycemia and normoglycemia. [Diabetes Care 2003;26: 1485-89](#)

# Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure—Subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial

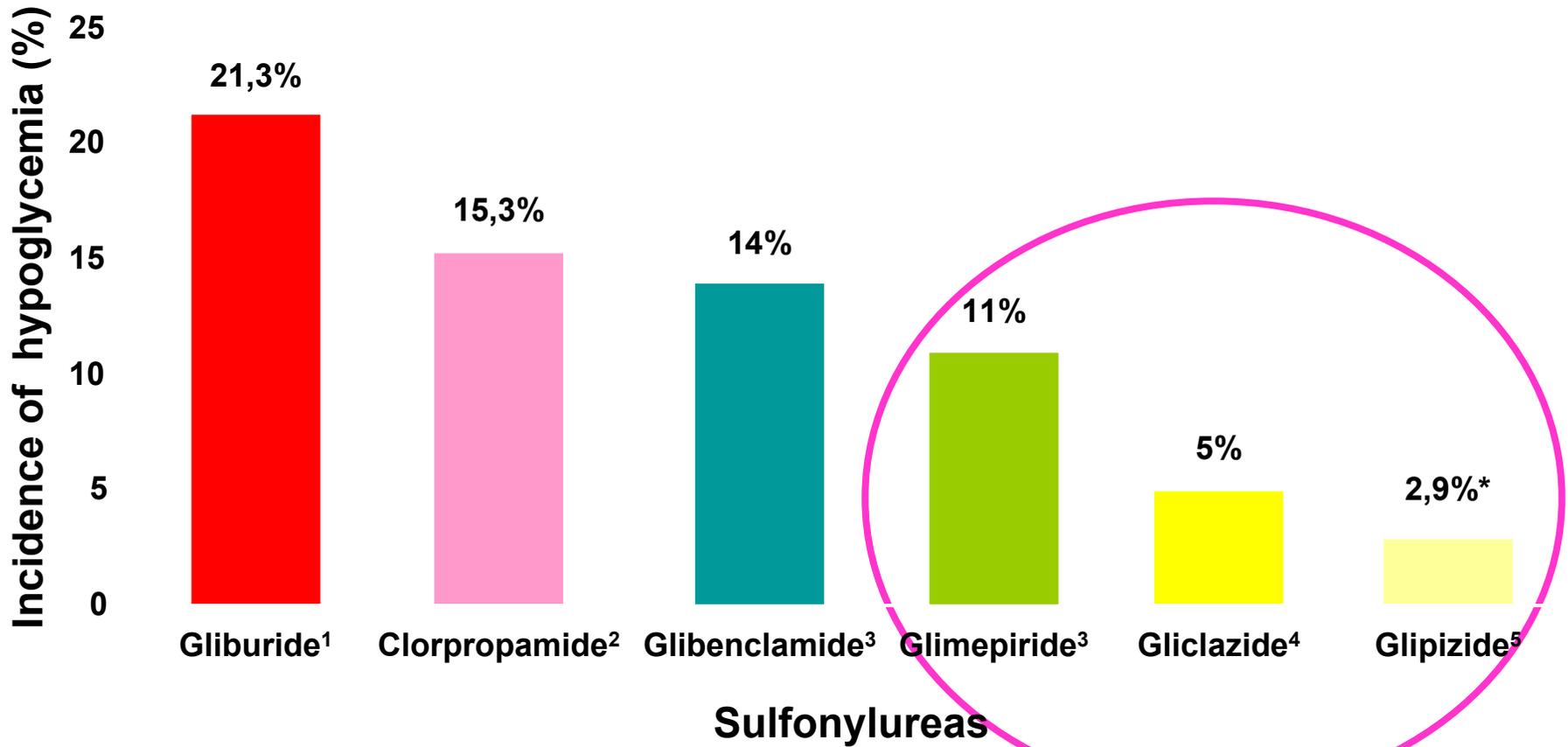


**Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure—Subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial**



Rate of death/heart transplant according to glucose level.

# Hypoglycemia with Sulfonylureas



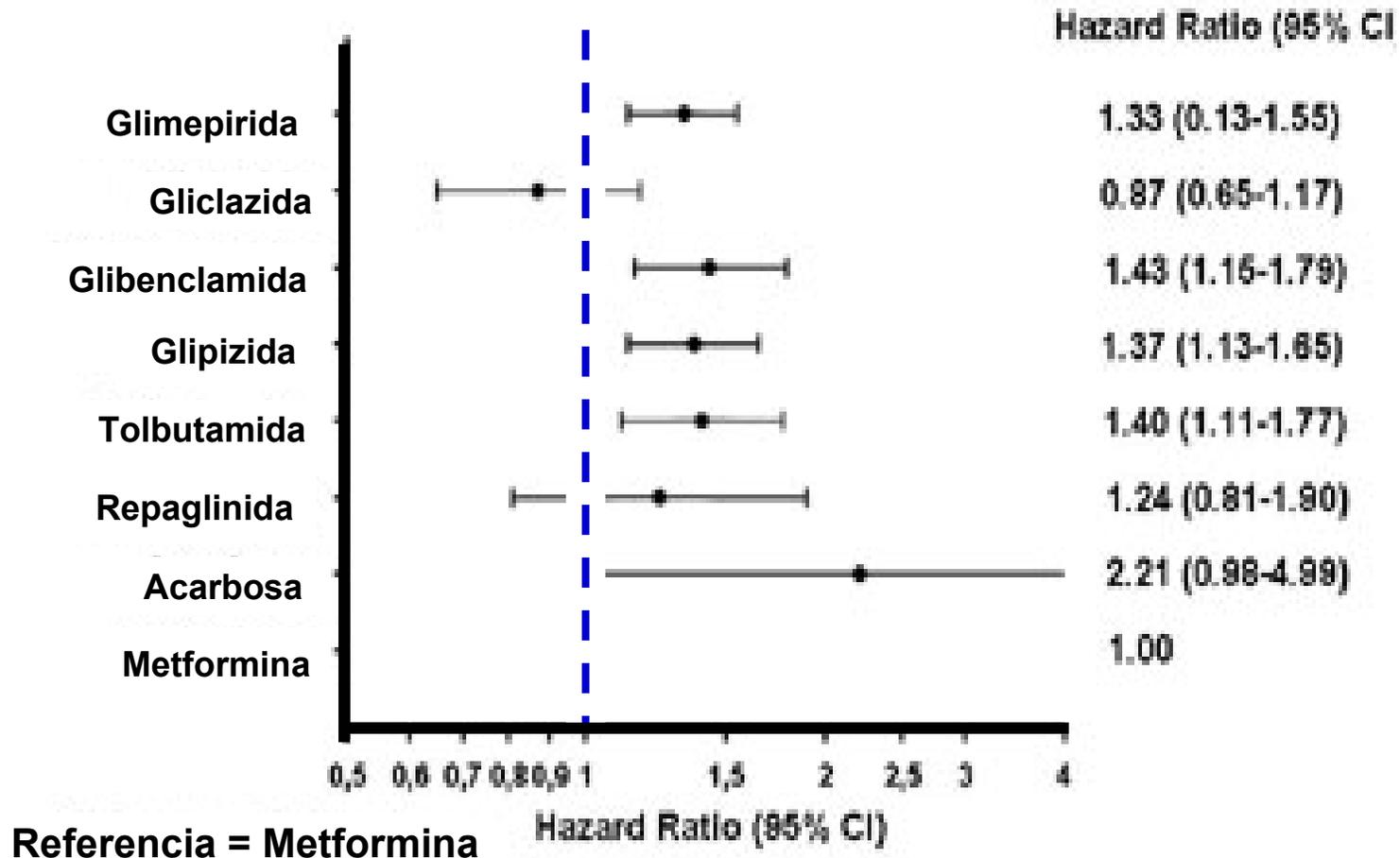
•\*Hypoglycemia: capilar glucose en  $\leq 50$  mg/dL (2,75 mmol/L)

•1. Glucovance [prospect]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004. 2. UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853. 3. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res.* 1996; 28: 419–425. 4. McGavin JK, et al. *Drugs* 2002; 62; 1357–1364. 5. Metaglip [prospect]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002

# Risk of death differs according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with diabetes and a previous myocardial infarction: a nationwide study

T.K. Schramm<sup>1</sup>, G.H. Gislason<sup>1</sup>, M.L. Norgaard<sup>2</sup>, J.N. Rasmussen<sup>3</sup>, F. Folke<sup>2</sup>, M.L. Hansen<sup>2</sup>, C.H. Jorgensen<sup>2</sup>, A. Vaag<sup>3</sup>, L. Kober<sup>1</sup>, C. Torp-Pedersen<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Rigshospitalet (The Heart Centre) - Copenhagen - Denmark, <sup>2</sup>Gentofte University Hospital (Dept. of Cardiology) - Hellerup - Denmark, <sup>3</sup>Steno Diabetes Center - Gentofte - Denmark,

## Mortalidad Global



# PROactive 2005

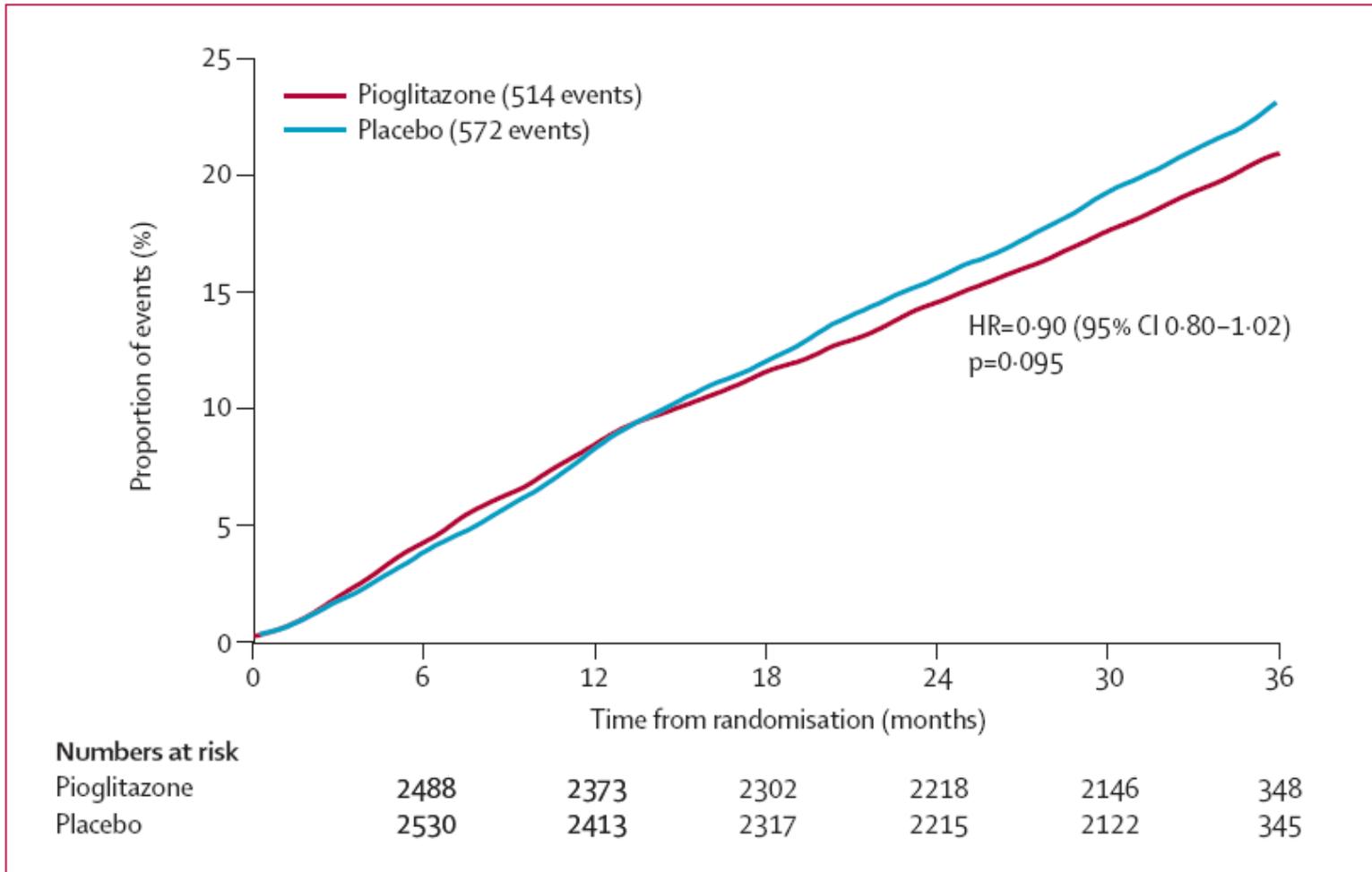


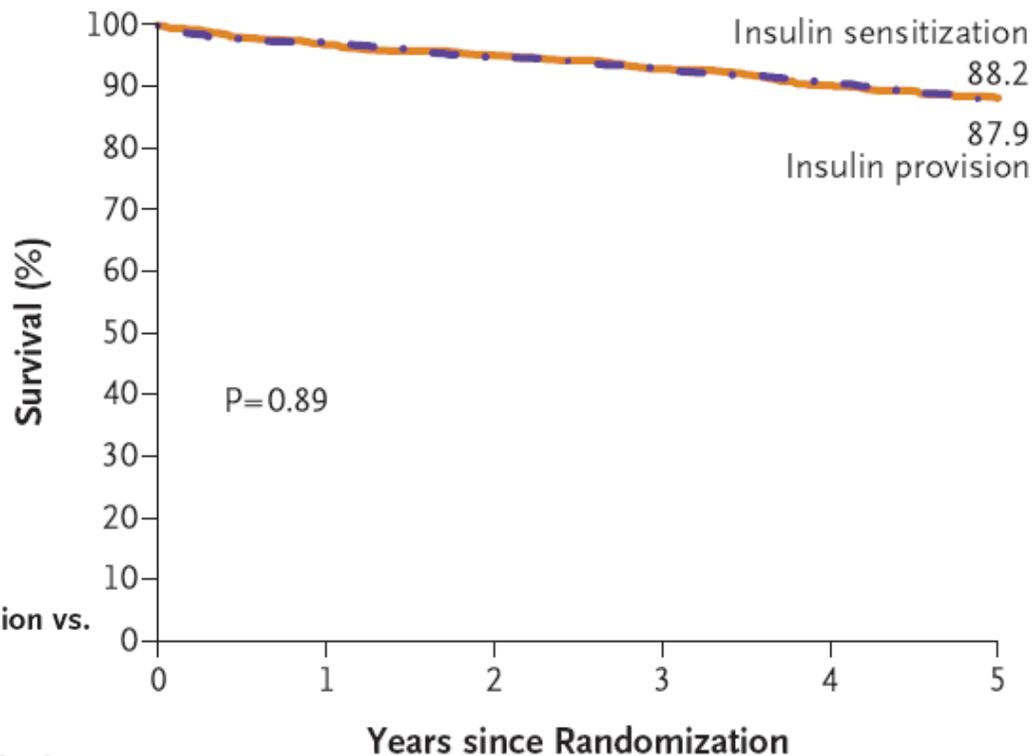
Figure 2: Kaplan-Meier curve of time to primary endpoint\*

**Mortalidad global, IM no fatal (incluyendo IM silente), ACVA, SCA, amputación MMII, revascularización coronaria o MMII**

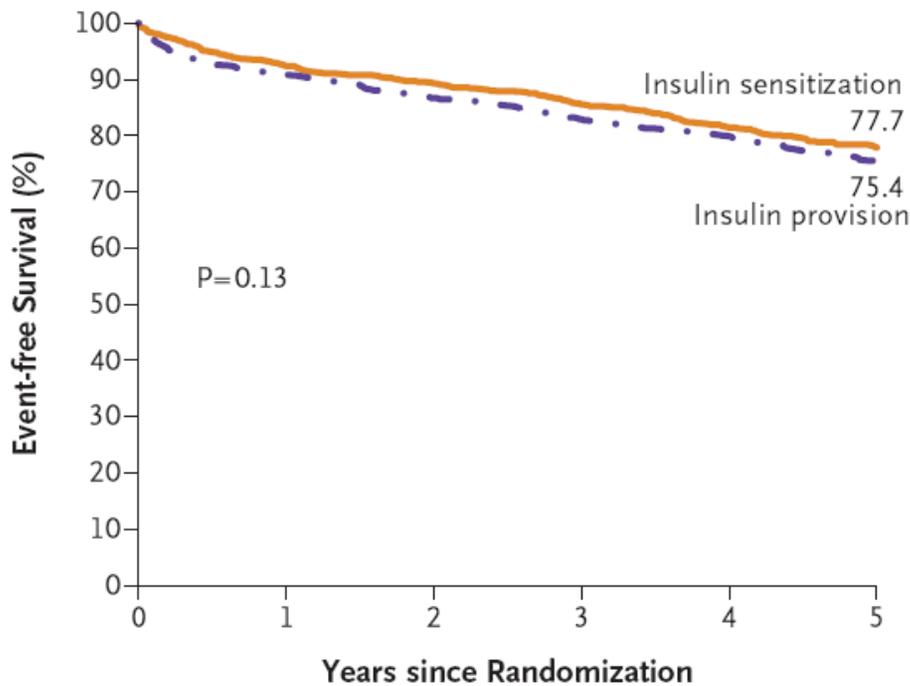
# A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease

The BARI 2D Study Group

### Survival, Insulin Sensitization vs. Insulin Provision



### Freedom from Major Cardiovascular Events, Insulin Sensitization vs. Insulin Provision



● — Insulin provision  
— Insulin sensitization

# RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND ALL CAUSE MORTALITY AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES PRESCRIBED ORAL ANTIDIABETES DRUGS: RETROSPECTIVE COHORT STUDY USING UK GENERAL PRACTICE RESEARCH DATABASE

## Infarto de miocardio

- SU: exceso de riesgo de IM comparado con metformina
- Rosiglitazona: no exceso de riesgo de IM comparado con metformina  
exceso de riesgo ns de IM vs con pioglitazona
- Pioglitazona: reducción del riesgo ns de IM

## Insuficiencia cardiaca

- SU: exceso de riesgo de IC comparado con metformina
- Rosiglitazona: exceso de riesgo significativo de IC vs metformina
- Pioglitazona: exceso de riesgo ns de IC vs metformina

## Mortalidad global

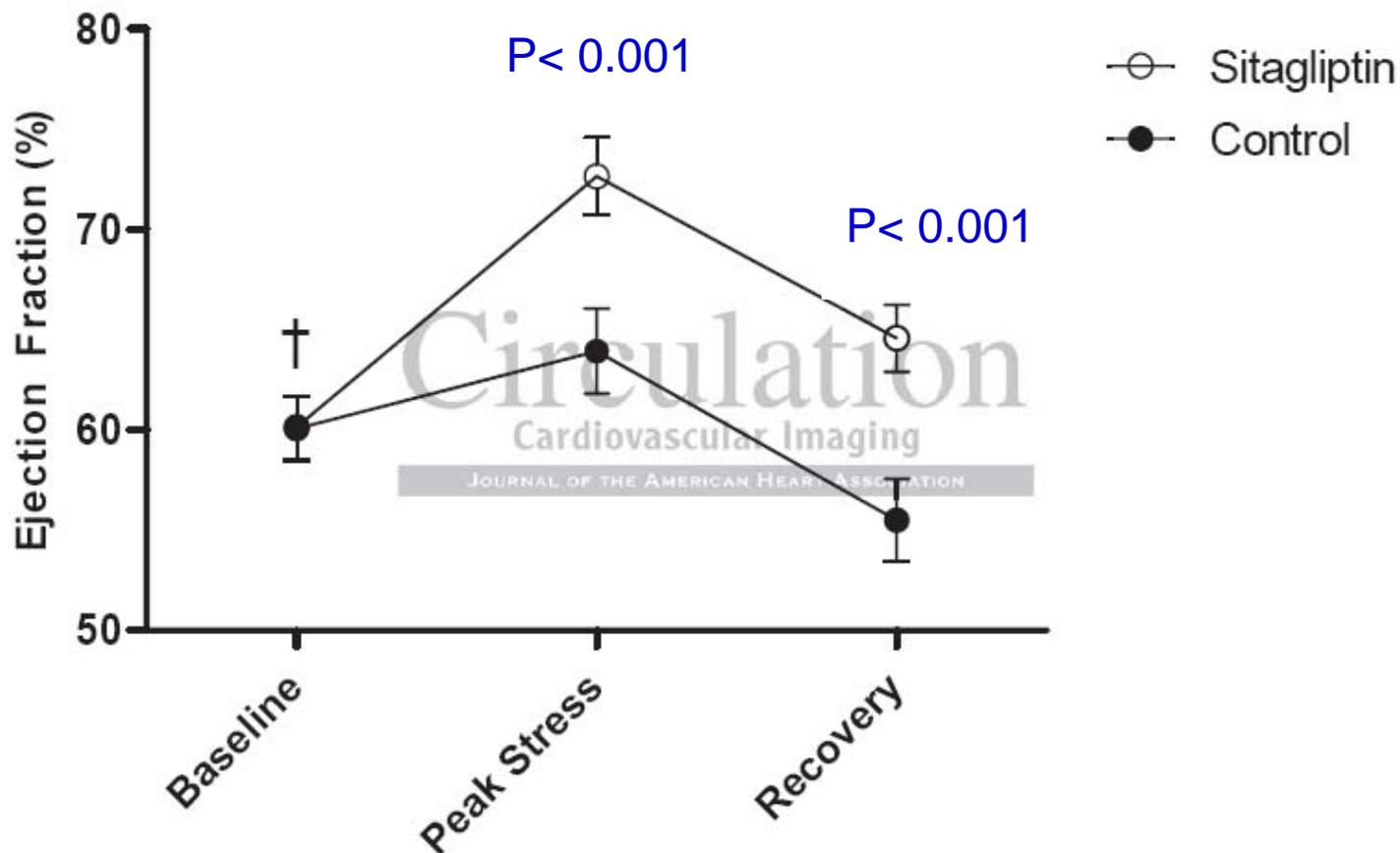
- SU: aumento de mortalidad vs metformina
- Rosiglitazona: menor mortalidad ns comparado con metformina
- Pioglitazona: menor mortalidad significativa comparado con metformina

# RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND ALL CAUSE MORTALITY AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES PRESCRIBED ORAL ANTIDIABETES DRUGS: RETROSPECTIVE COHORT STUDY USING UK GENERAL PRACTICE RESEARCH DATABASE

## CONCLUSIONES

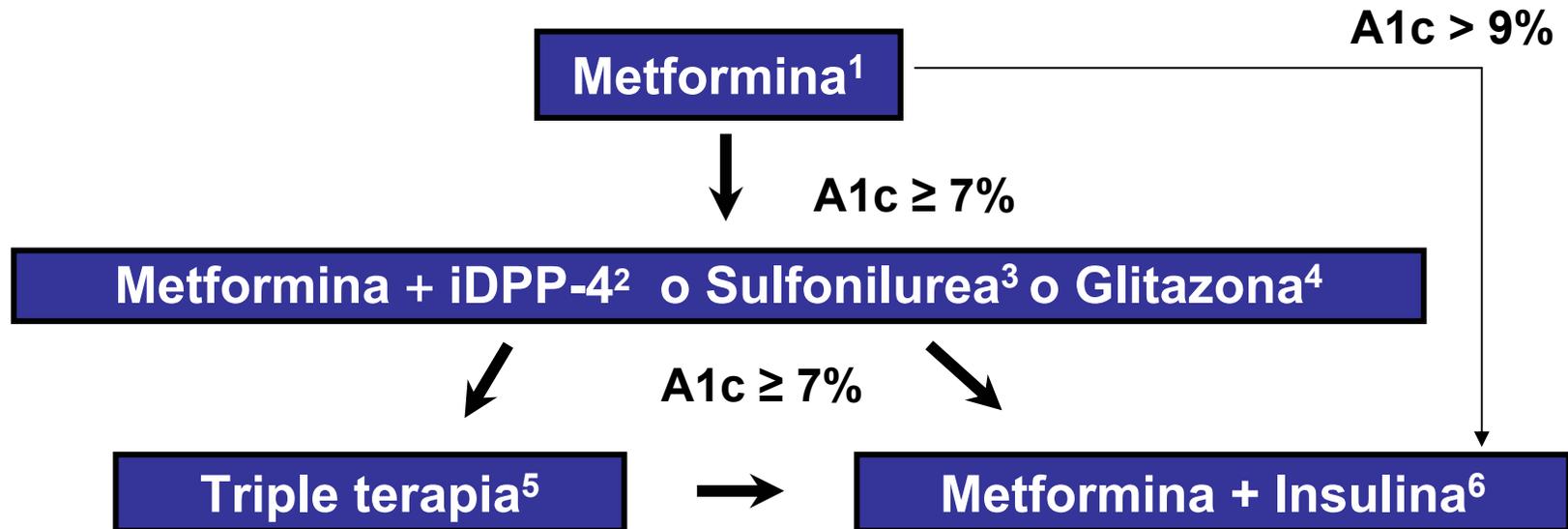
- **SU:** perfil de riesgo más desfavorable para IM, IC y mortalidad global que metformina
- **Rosiglitazona:** no se confirmó el exceso de riesgo de IM con respecto a metformina
- **Pioglitazona:**
  - menor mortalidad global con respecto a metformina
  - mejor perfil de riesgo con respecto a rosiglitazona

# DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease



Fracción de eyección de VI, basal, pico de stress y tras 30' de recuperación

# Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)

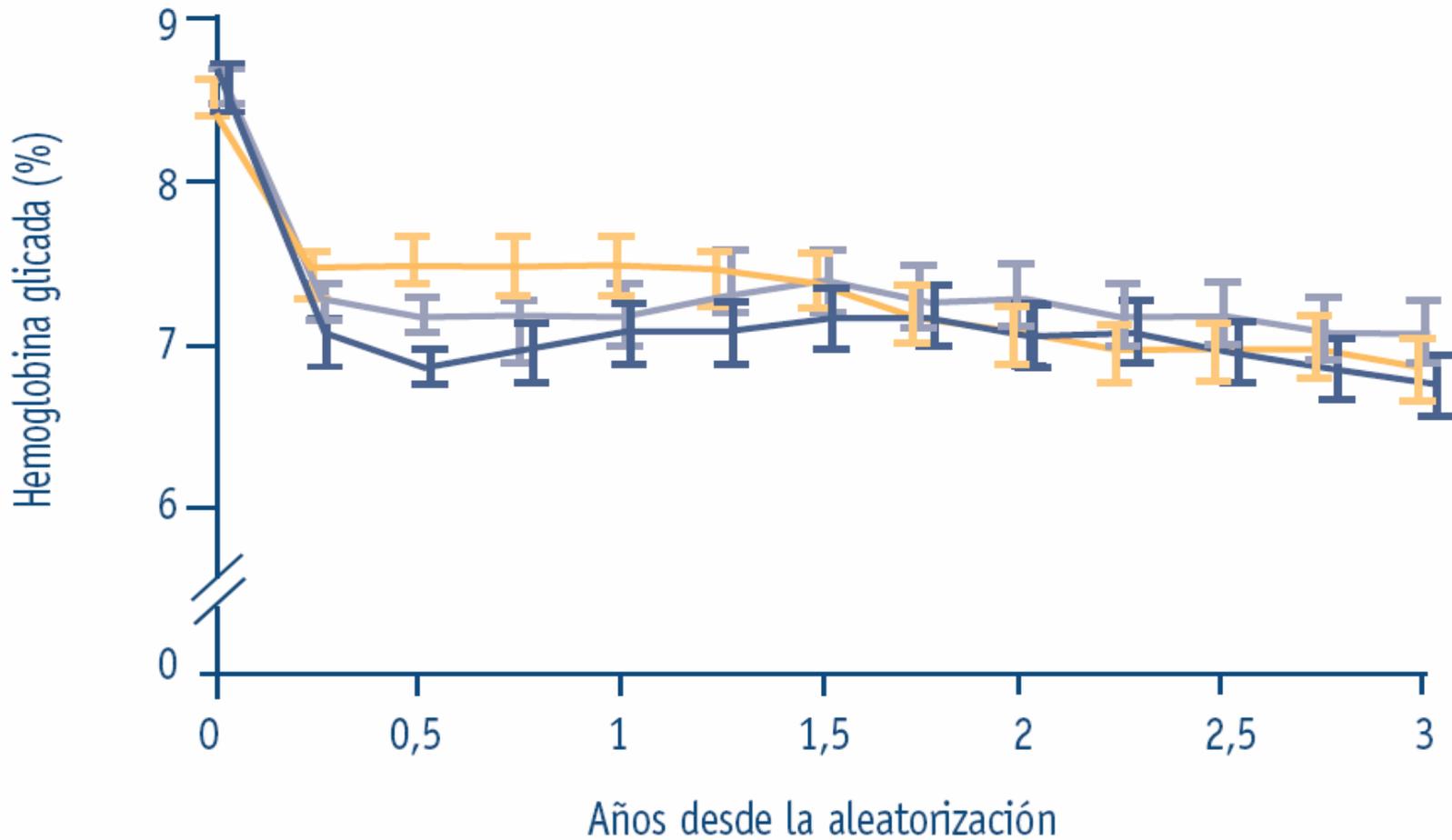


1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y evitar glibenclamida por mayor riesgo de hipoglucemia).
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar exenatide si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.
3. Alternativamente considerar repaglinida (bajo riesgo hipoglucemia)
- 4.- Bajo riesgo de hipoglucemia y seguridad en cardiopatía isquémica (estudios PROACTIVE, RECORD, BARI 2D) y contraindicado en IC .
5. Considerar MET+ IDPP4+ GTZ o MET+ SU+GTZ.
6. Preferiblemente análogos de Insulina (menor riesgo hipoglucemias que Insulina humana)

# Insulinización: 4-T Study

- **Grupo A:** Insulina bifásica en 2 dosis e intensificación con análogo prandial en la comida
- **Grupo B:** Insulina prandial en 3 dosis e intensificación a pauta basal-bolus
- **Grupo C:** Insulina basal e intensificación a pauta basal-bolus

# Evolución de la A1c. 4-T Study



— Insulina prandial

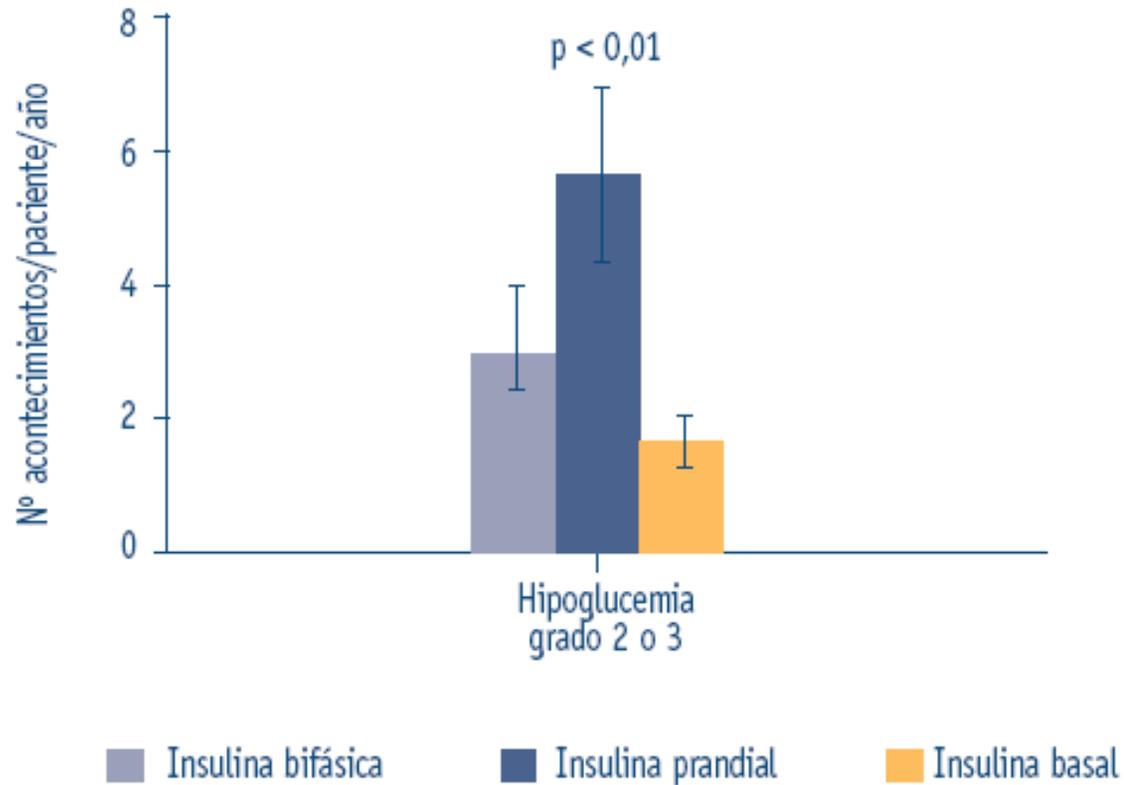
— Insulina basal

— Insulina bifásica

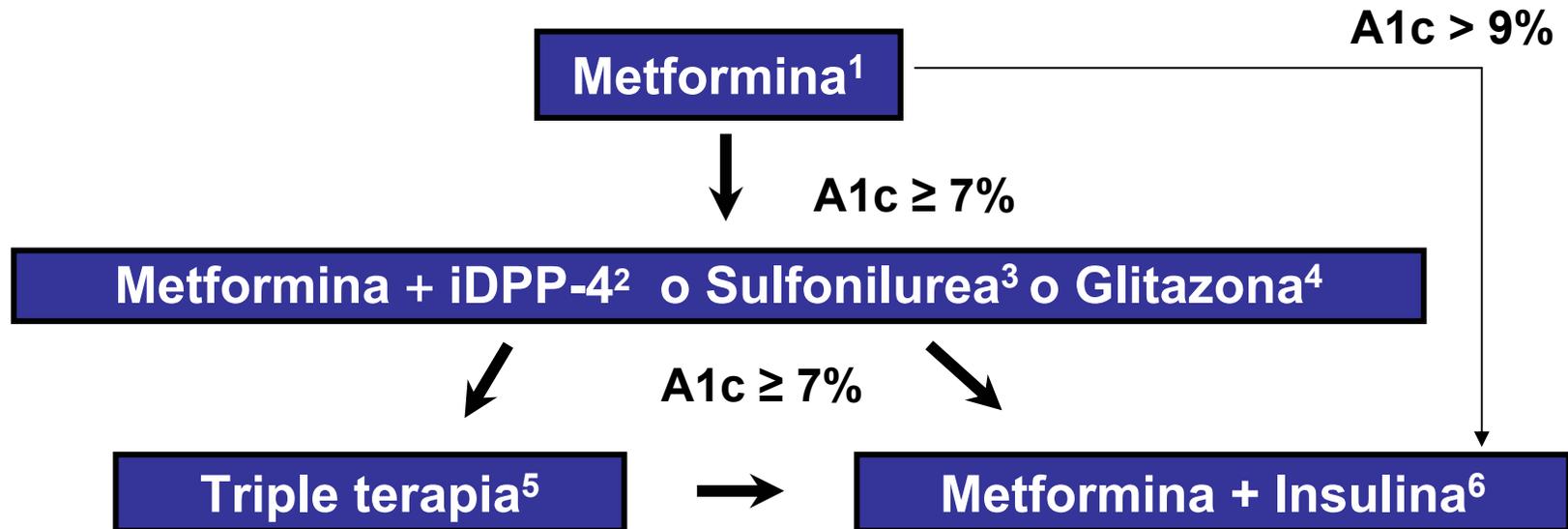
— Basal

NEJM 2009; 361:1736-47

# Incidencia de hipoglucemias. 4-T Study



# Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)



1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y evitar glibenclamida por mayor riesgo de hipoglucemia).
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar exenatide si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.
3. Alternativamente considerar repaglinida (bajo riesgo hipoglucemia)
- 4.- Bajo riesgo de hipoglucemia y seguridad en cardiopatía isquémica (estudios PROACTIVE, RECORD, BARI 2D) y contraindicado en IC .
5. Considerar MET+ IDPP4+ GTZ o MET+ SU+GTZ.
6. Preferiblemente análogos de Insulina (menor riesgo hipoglucemias que Insulina humana)