



# VII

## Reunión de Riesgo Vascular

Palacio de Congresos. Valencia  
5 y 6 de Mayo 2011

# ¿Qué datos tenemos y qué hemos de esperar de los estudios en Diabéticos con alto RCV?

**Dr. Miguel Camafort Babkowski**  
**Servicio de Medicina Interna**  
**Hospital de Mora d'Ebre.**  
**IISPV-URV. Tarragona**

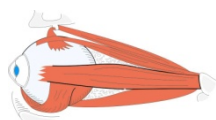
# Guión

- **RCV y DMT2**
- HBA1C y RCV en DMT2
- PA y RCV en DMT2
- Lípidos y RCV en DMT2
- Un viejo-nuevo paradigma
- El papel de los incretínicos
- El futuro

# Impacto Clínico Vascular de la Diabetes

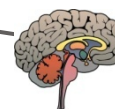
Retinopatía  
Diabética ~50%

Principal causa de ceguera  
en población laboralmente  
activa<sup>1</sup>



Accidente Vascular  
Cerebral (AVC)

Incrementa de 2 a 4  
veces la mortalidad por  
ECV y AVC<sup>3</sup>



Enfermedad  
Cardiovascular (ECV)  
~ 45%

8/10 pacientes  
diabéticos fallecen por  
eventos CV<sup>4</sup>



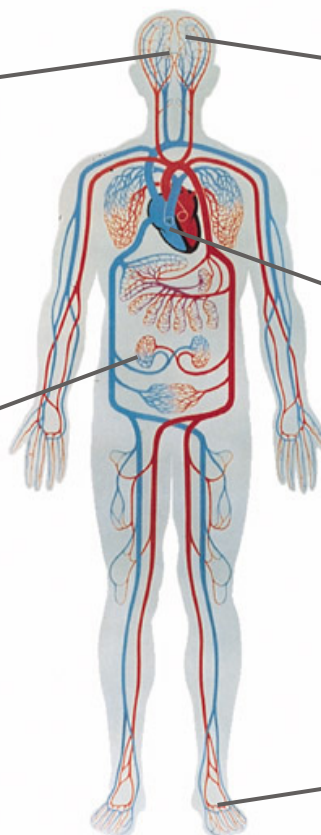
Nefropatía  
Diabética ~35%

Principal causa de  
enfermedad renal  
terminal<sup>2</sup>



Enfermedad Arterial  
Periférica

Principal causa de  
amputaciones no  
traumáticas de miembros  
inferiores<sup>5</sup>



<sup>1</sup> Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1):S99–S102.

<sup>2</sup> Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1):S94–S98.

<sup>3</sup> Am Heart J 1990; 120:672–676.

<sup>4</sup> Textbook of Diabetes 1997.

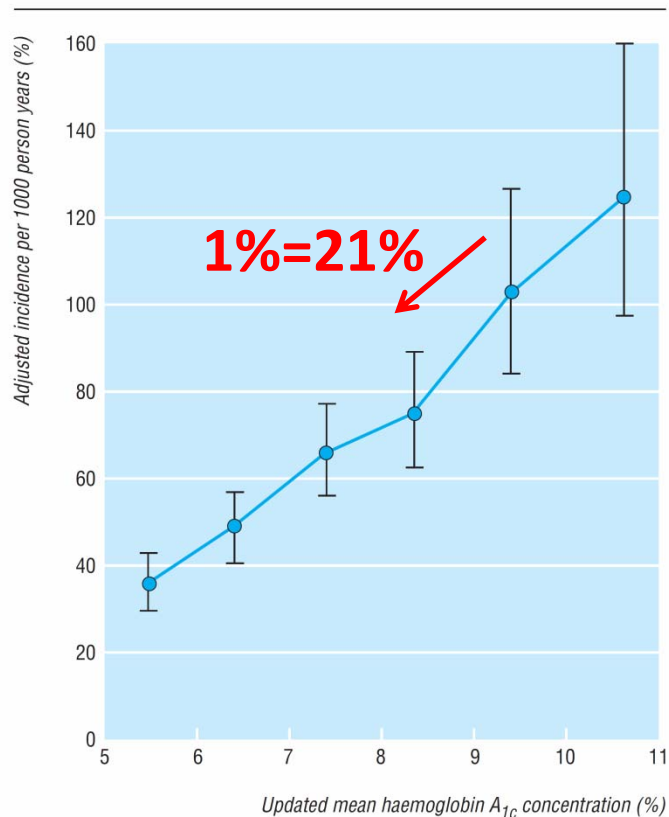
<sup>5</sup> Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1):S78–S79.

# Guión

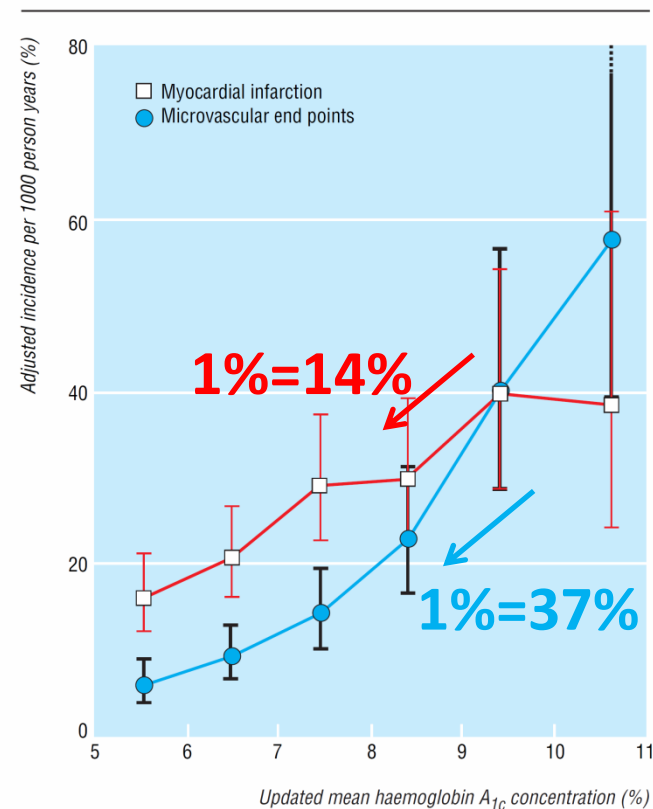
- RCV y DMT2
- **HBA1C y RCV en DMT2**
- PA y RCV en DMT2
- Lípidos y RCV en DMT2
- Un viejo-nuevo paradigma
- El papel de los incretínicos
- El futuro

# UKPDS 35:

## La HbA<sub>1c</sub> y la Morbimortalidad en DMT2

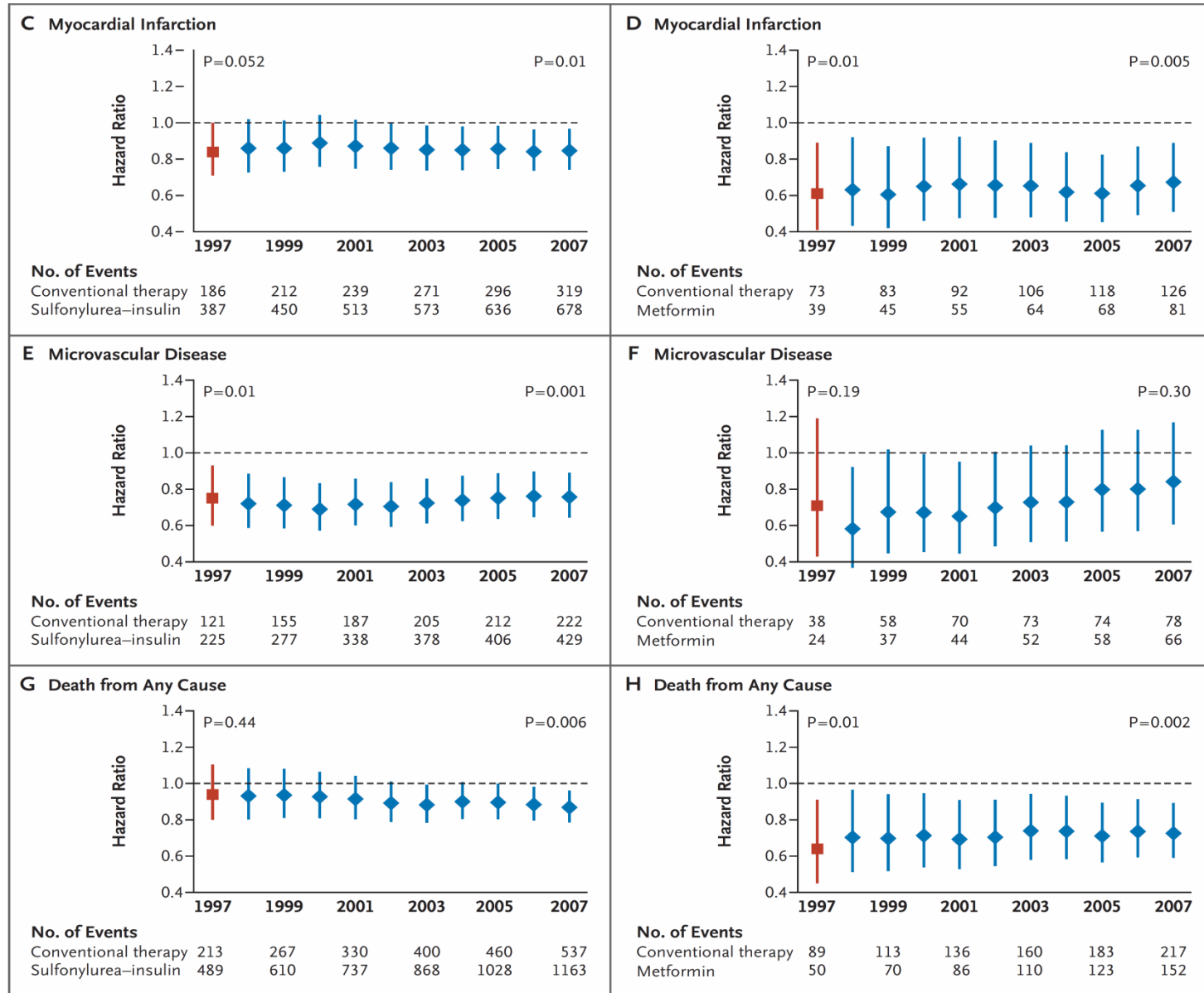


Morbimortalidad Global



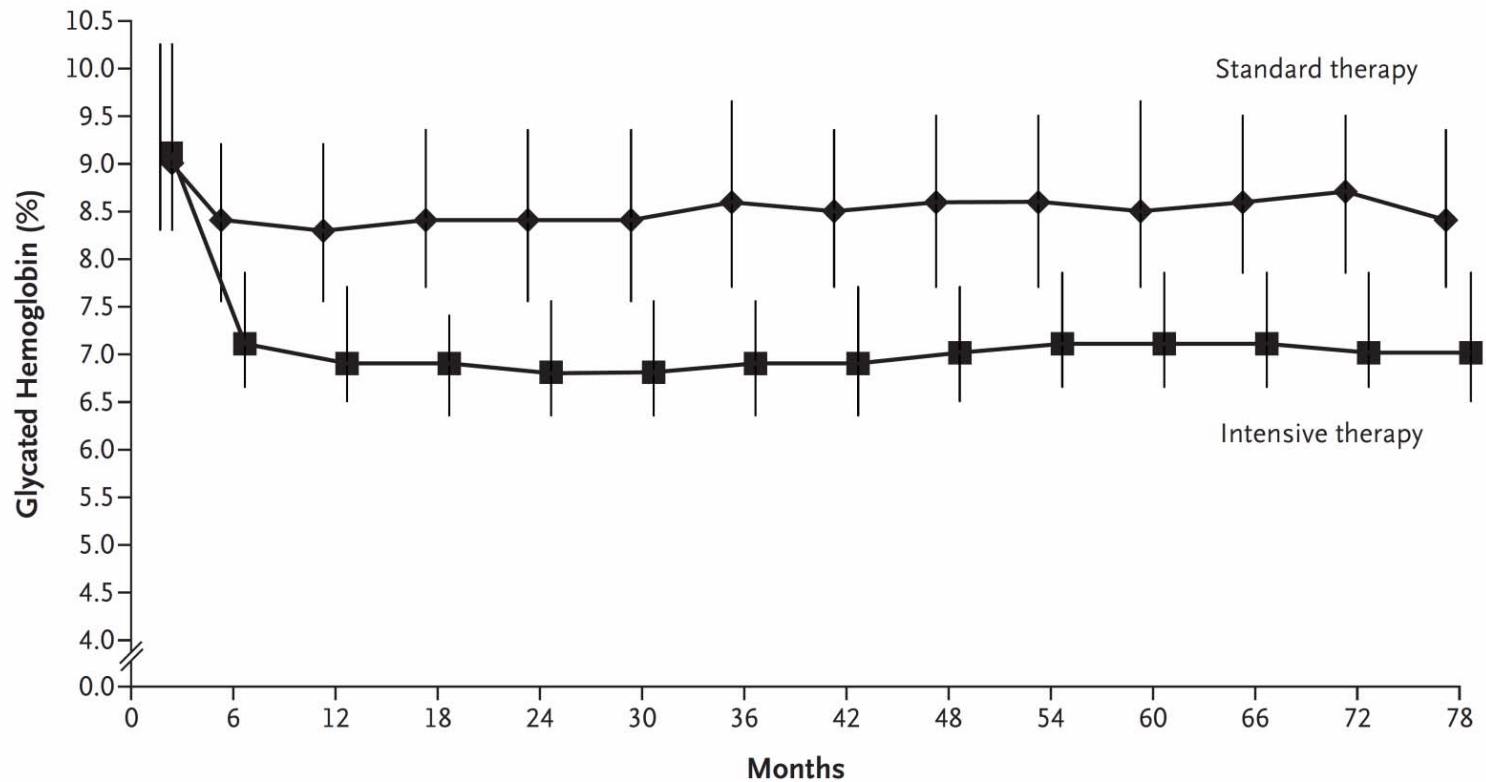
IAM y Objetivos microvasculares

# UKPDS..10 años después



# VADT:

## Efecto del control intensivo de glucemia DMT2 mal controlados



### No. at Risk

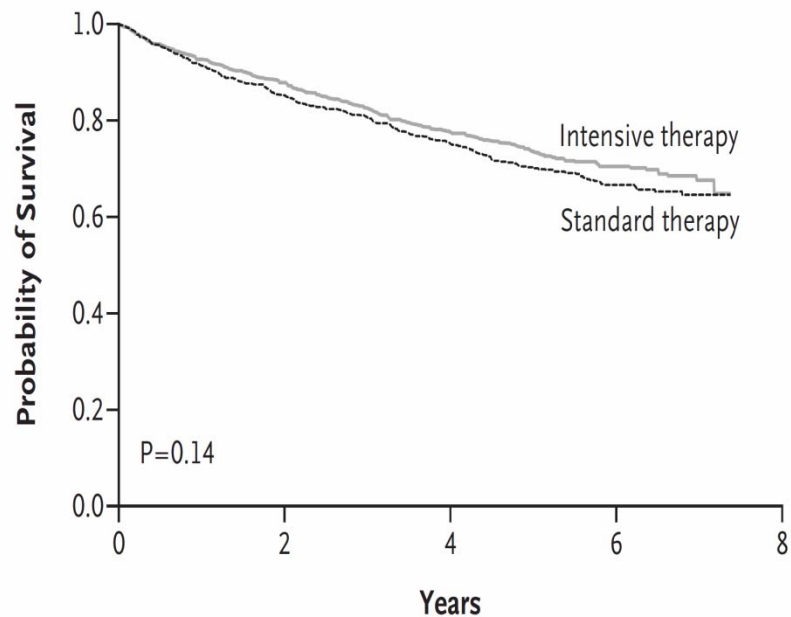
|                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Standard therapy  | 899 | 811 | 812 | 759 | 760 | 727 | 727 | 707 | 688 | 667 | 644 | 472 | 329 | 225 |
| Intensive therapy | 892 | 801 | 805 | 763 | 754 | 729 | 706 | 692 | 668 | 661 | 639 | 489 | 340 | 223 |



# VADT:

## Efecto del control intensivo de glucemia DMT2 mal controlados

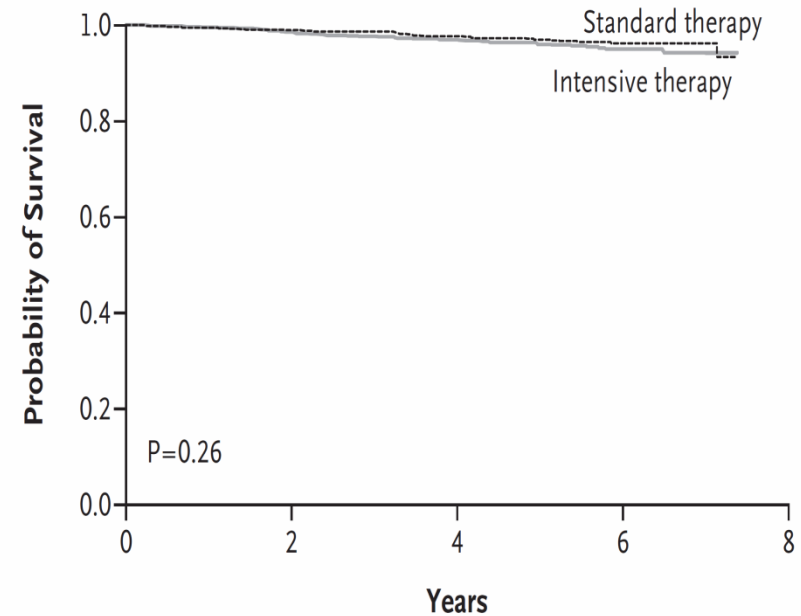
**A Primary Outcome**



**No. at Risk**

|                   |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Standard therapy  | 899 | 770 | 693 | 637 | 570 | 471 | 240 | 55 | 0 |
| Intensive therapy | 892 | 774 | 707 | 639 | 582 | 510 | 252 | 62 | 0 |

**B Death from Cardiovascular Causes**



**No. at Risk**

|                   |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Standard therapy  | 899 | 833 | 797 | 767 | 724 | 635 | 320 | 75 | 0 |
| Intensive therapy | 892 | 828 | 786 | 746 | 713 | 646 | 337 | 85 | 0 |

# ACCORD:

## HbA1c mas baja.....¿ peor?

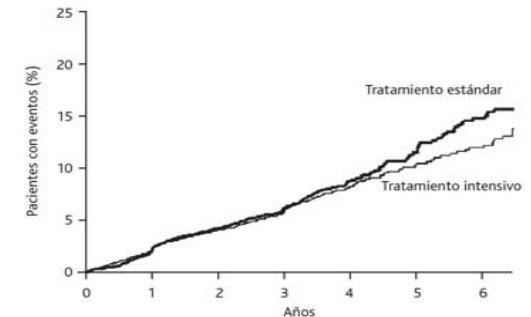
Tabla 2. Objetivos primario y secundario de estudio

| Objetivos                                  | Intensivo<br>(N = 5.128) | Convencional<br>(N = 5.123) | Razón de riesgo<br>IC 95% | Valor P |
|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| Objetivo primario * (%)                    | 6,9                      | 7,2                         | 0,90 (0,78-1,04)          | 0,16    |
| Objetivo secundario (%)                    |                          |                             |                           |         |
| Muerte                                     |                          |                             |                           |         |
| Por cualquier causa                        | 5,0                      | 4,0                         | 1,22 (1,01-1,46)          | 0,04    |
| Causas cardiovasculares                    | 2,6                      | 1,8                         | 1,35 (1,04-1,76)          | 0,02    |
| Cáncer                                     | 1,3                      | 1,2                         |                           |         |
| Infarto de miocardio no fatal              | 3,6                      | 4,6                         | 0,76 (0,62-0,92)          | 0,004   |
| Ictus no fatal                             | 1,3                      | 1,2                         | 1,06 (0,75-1,50)          | 0,74    |
| Fallo cardiaco congestivo fatal y no fatal | 3,0                      | 2,4                         | 1,18 (0,93-1,49)          | 0,17    |

El objetivo primario fue la aparición de un primer infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte por causas cardiovasculares. Las categorías no son autoexcluyentes, por lo que los pacientes que fueron clasificados con varias posibles causas de muerte, se listaron en las categorías relevantes.

La razón de riesgo es para el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo convencional.

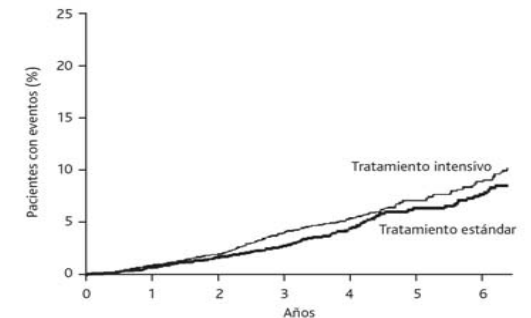
A Variable principal



Población en riesgo

|                       |       |       |       |       |       |     |     |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| Tratamiento intensivo | 5.128 | 4.843 | 4.390 | 2.839 | 1.337 | 475 | 448 |
| Tratamiento estándar  | 5.123 | 4.827 | 4.262 | 2.702 | 1.186 | 440 | 395 |

B Muerte por cualquier causa

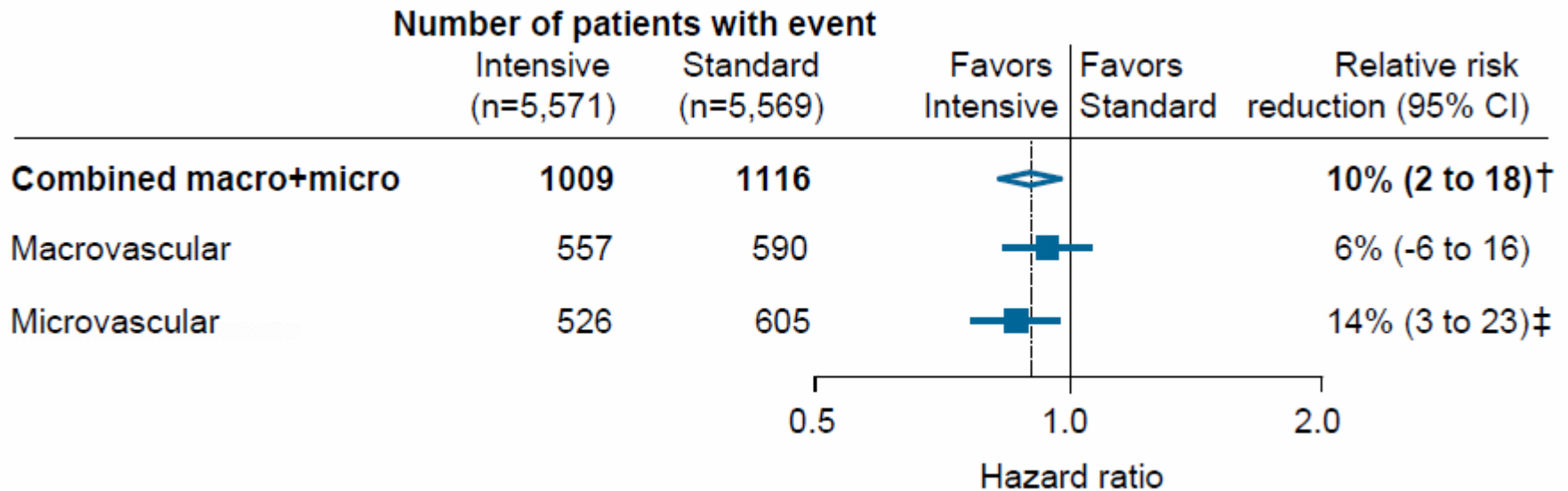


Población en riesgo

|                       |       |       |       |       |       |     |     |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| Tratamiento intensivo | 5.128 | 4.972 | 4.803 | 3.250 | 1.748 | 523 | 506 |
| Tratamiento estándar  | 5.123 | 4.971 | 4.700 | 3.180 | 1.642 | 499 | 480 |

# ADVANCE:

## HbA1c y complicaciones microvasculares



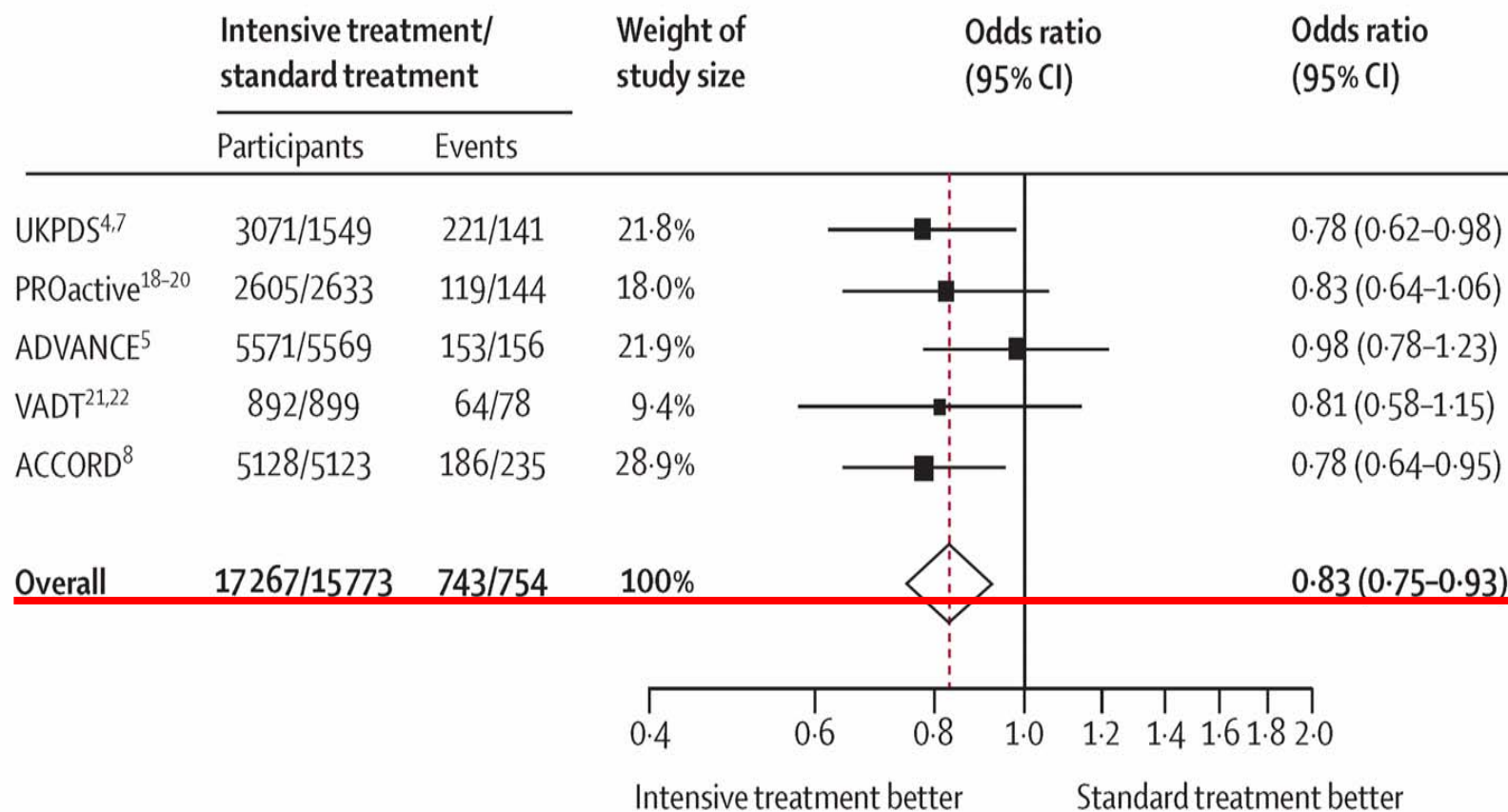
†P=0.013

‡P=0.015

## Características diferenciales de los diferentes estudios

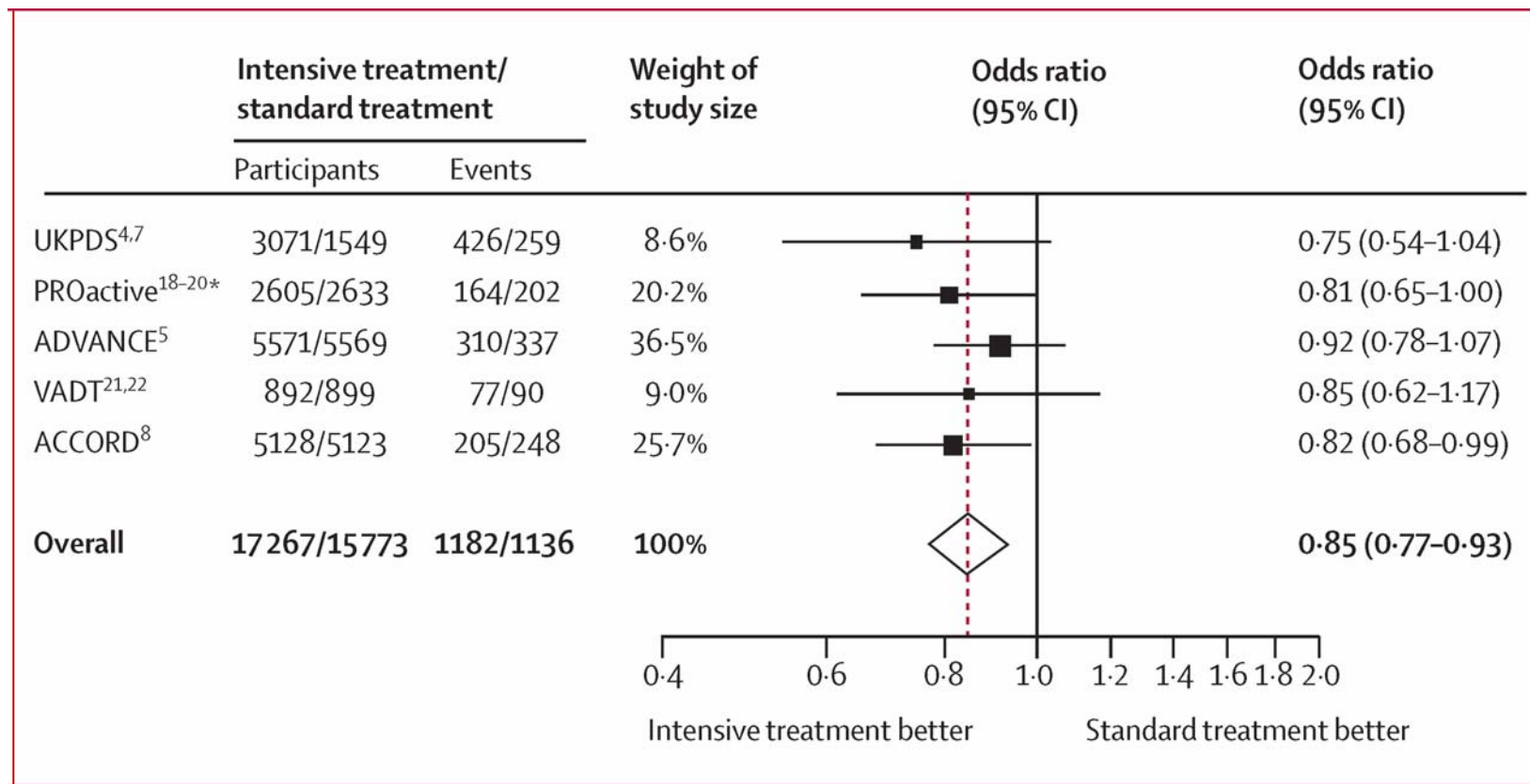
| Características    | ACCORD | ADVANC                     | VADT              | UKPDS                                  |
|--------------------|--------|----------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| Edad               | 62     | 66                         | 60                | 53                                     |
| Duración DM 2      | 10     | 8                          | 11,2              | 0                                      |
| Duración Tto       | 3      | 5                          | 6                 | 11                                     |
| Mujeres %          | 61     | 58                         | 3                 | 46                                     |
| Enfermedad CV %    | 35     | 32                         | 40                | SD                                     |
| Hb A1c media       | 8,1    | 7,2                        | 9,4               | SD                                     |
| HbA1c Objetivo     | <6%    | 6,5%                       | <6%               | SD                                     |
| Tratamiento        | SD     | Gliclazida<br>vs. habitual | Rosi+Met o<br>GMP | Dieta vs<br>Insulina o<br>sulfonilurea |
| HIPOGLUCEMIA       |        |                            |                   |                                        |
| Trat° Intensivo    | 16, 2  | 2,7                        | 21,2              | SD                                     |
| Trat° No Intensivo | 5,12   | 1,5                        | 9,9               | SD                                     |

# La solución...¿Un metanálisis?



**IAM no fatal**

# La solución...¿Un metanálisis?



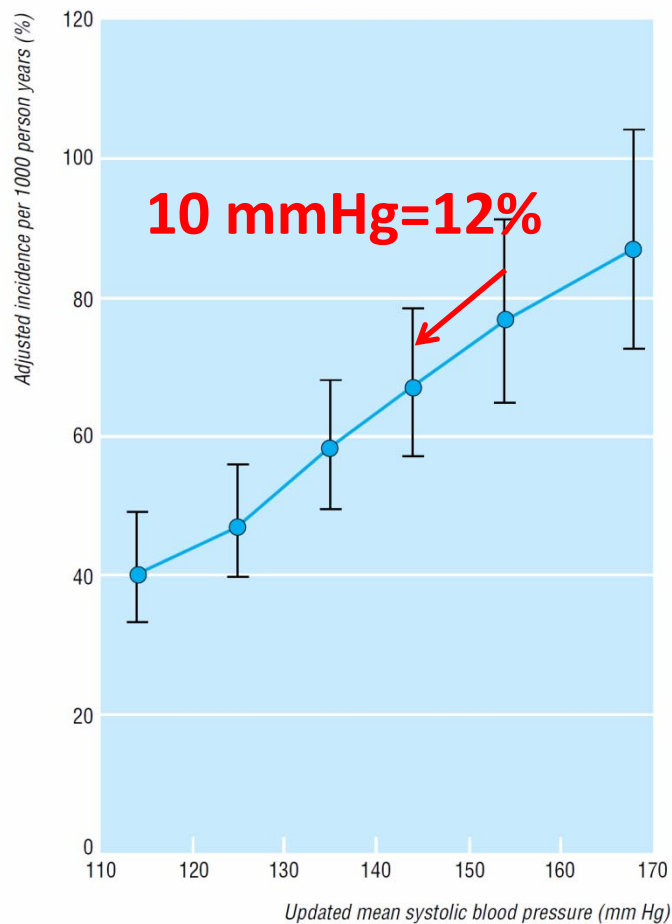
**cardiopatía isquémica global**

# Guión

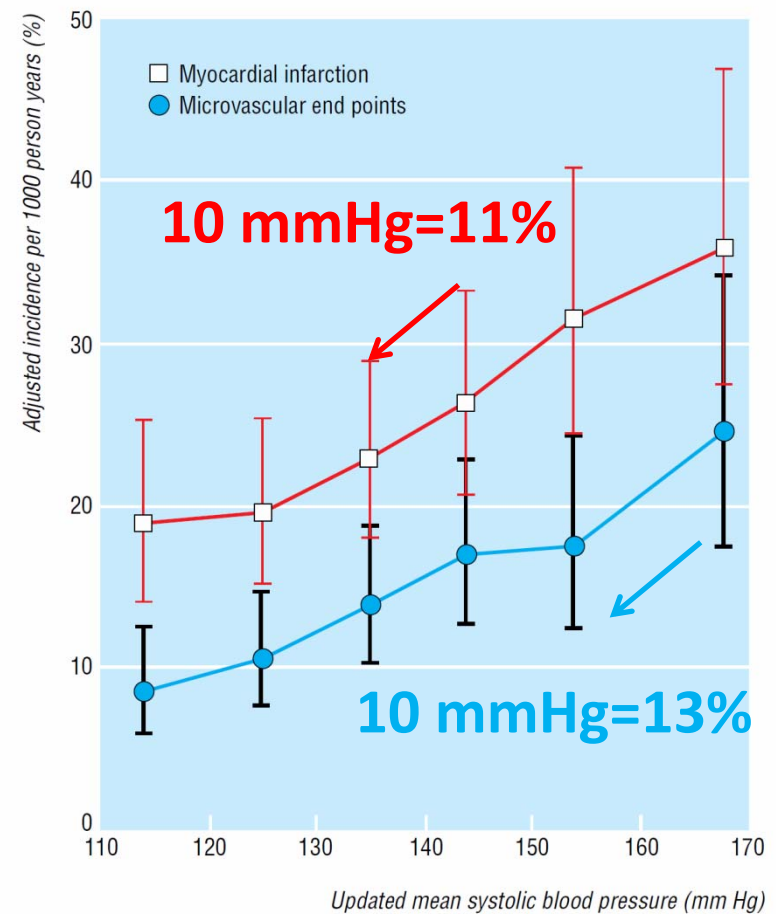
- RCV y DMT2
- HBA1C y RCV en DMT2
- **PA y RCV en DMT2**
- Lípidos y RCV en DMT2
- Un viejo-nuevo paradigma
- El papel de los incretínicos
- El futuro

# UKPDS 36:

## La PAS y la Morbimortalidad en DMT2



Morbimortalidad Global

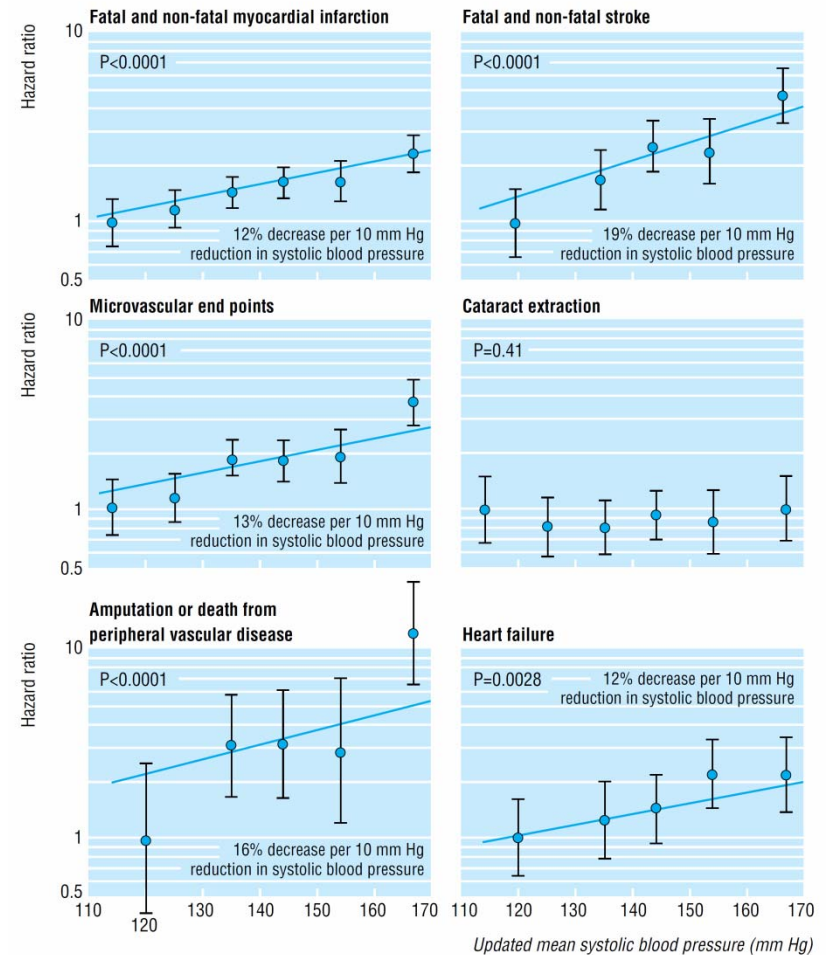
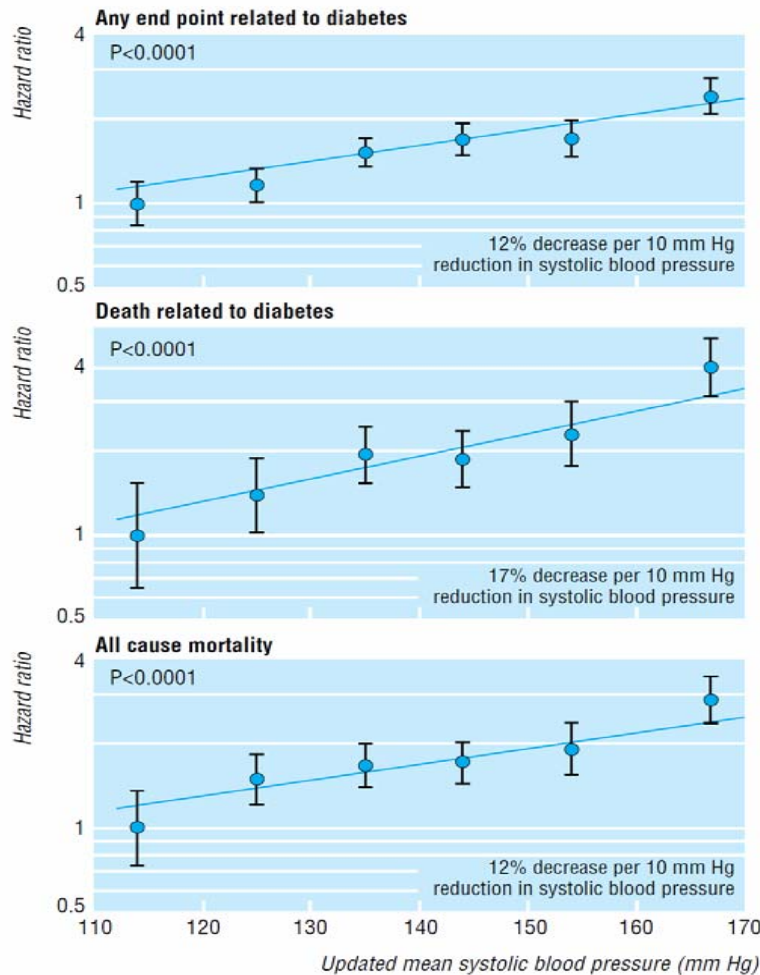


IAM y Objetivos microvasculares



# UKPDS 36:

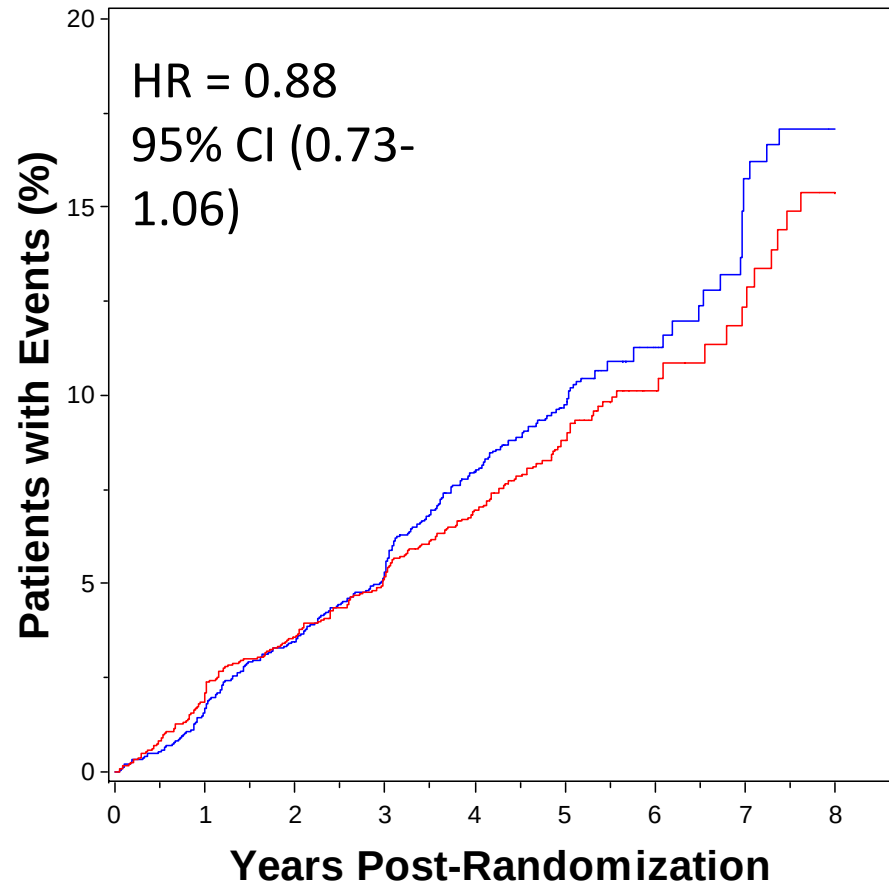
## La PAS y la Morbimortalidad en DMT2



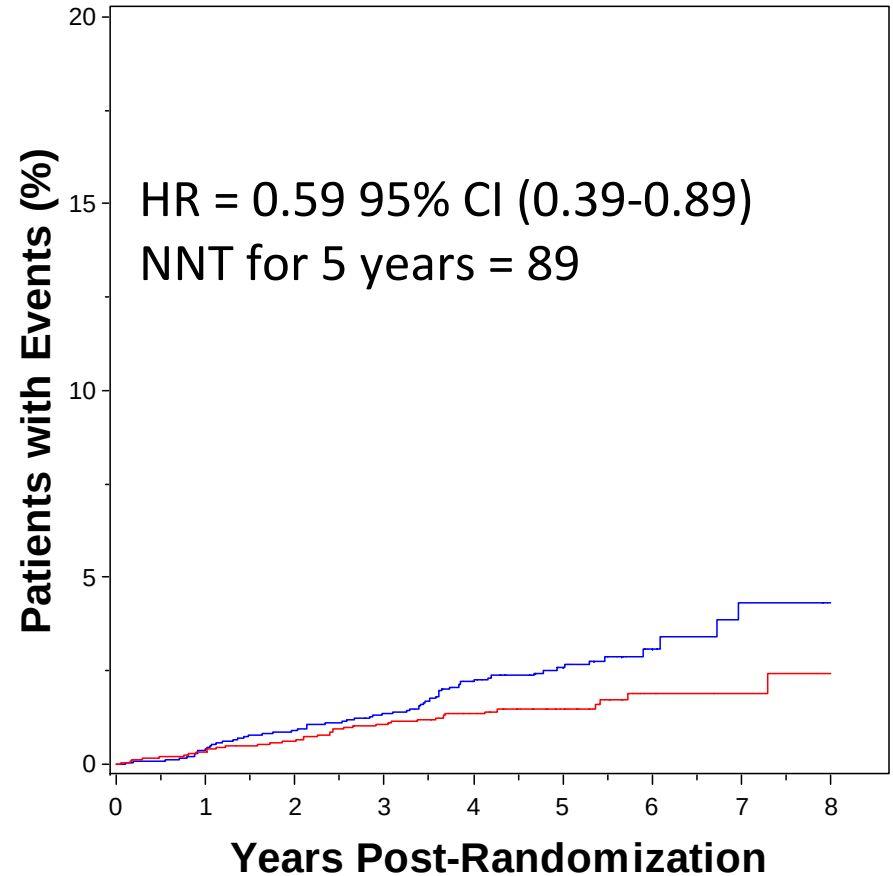
# ACCORD BP, ¿Hasta donde debemos bajar la PA en DMT2?

## Primary Outcome

Nonfatal MI, Nonfatal Stroke or CVD Death

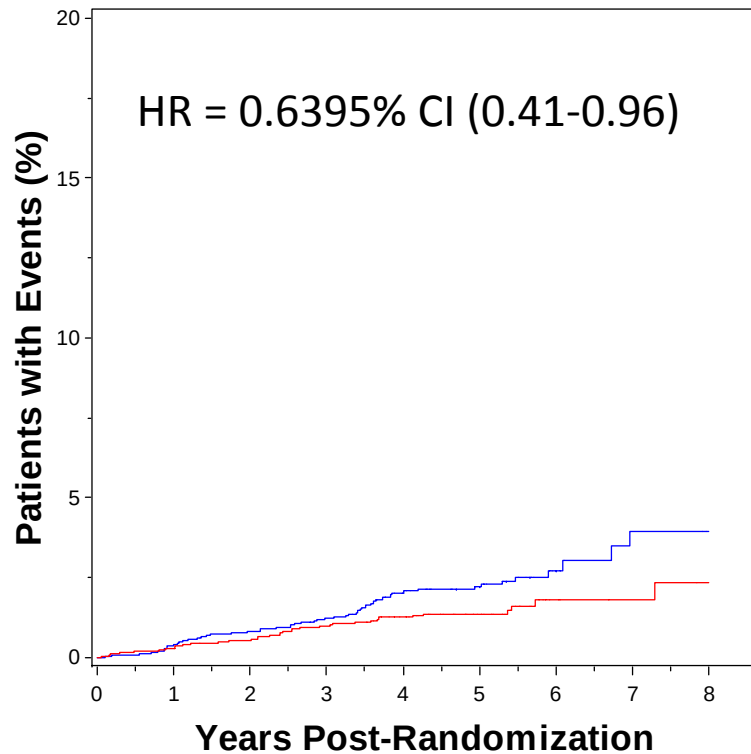


## Total Stroke

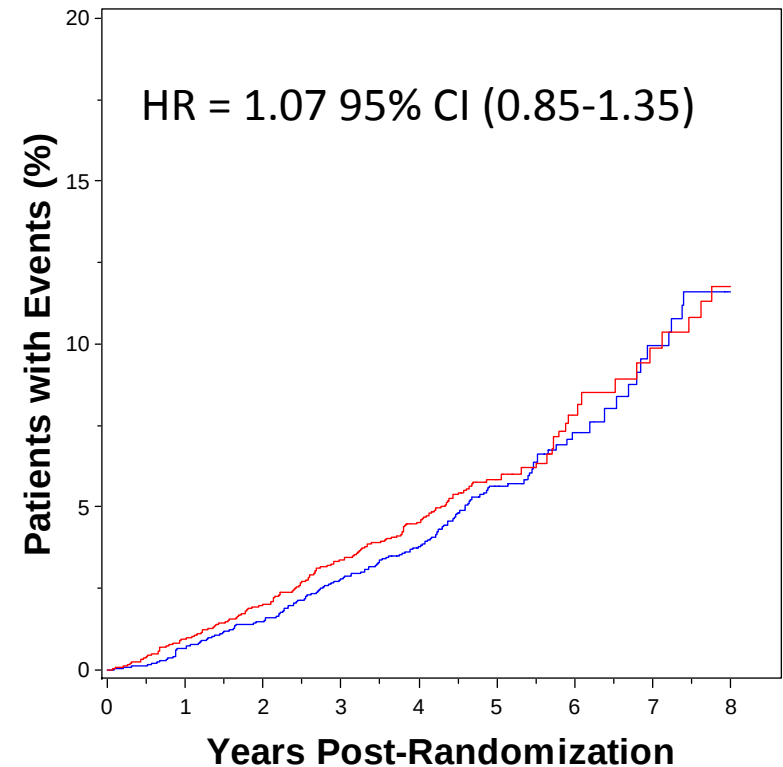


# ACCORD BP, ¿Hasta donde debemos bajar la PA en DMT2?

## Nonfatal Stroke



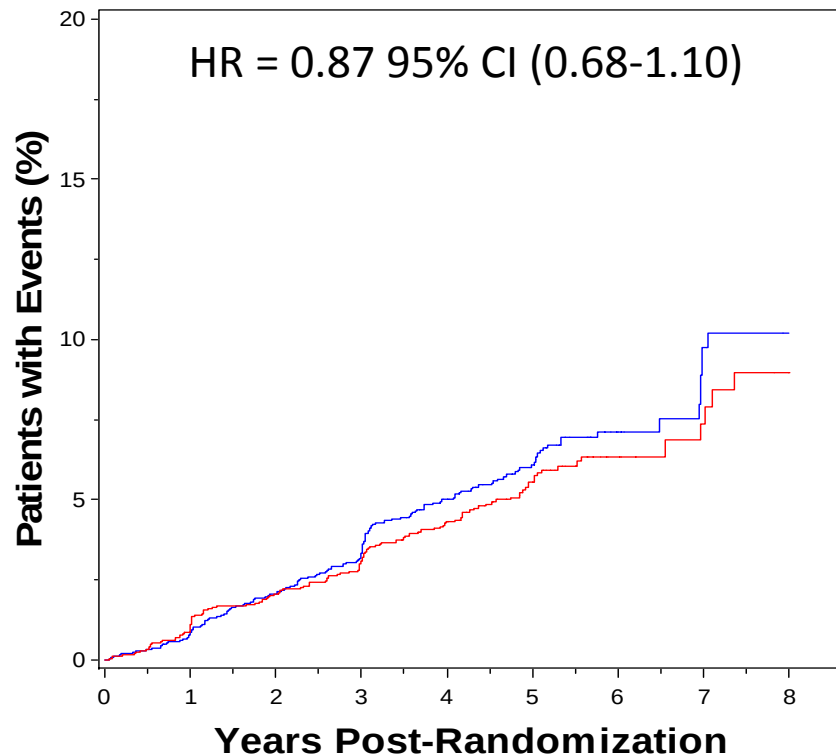
## Total Mortality



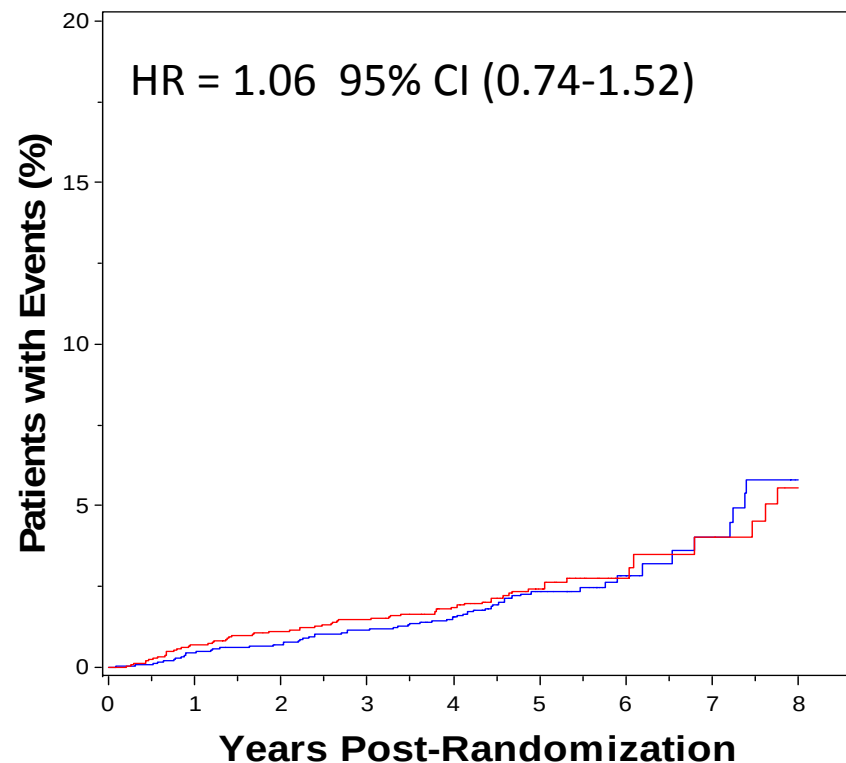
■ Intensive ■ Standard

# ACCORD BP, ¿Hasta donde debemos bajar la PA en DMT2?

## Non Fatal MI

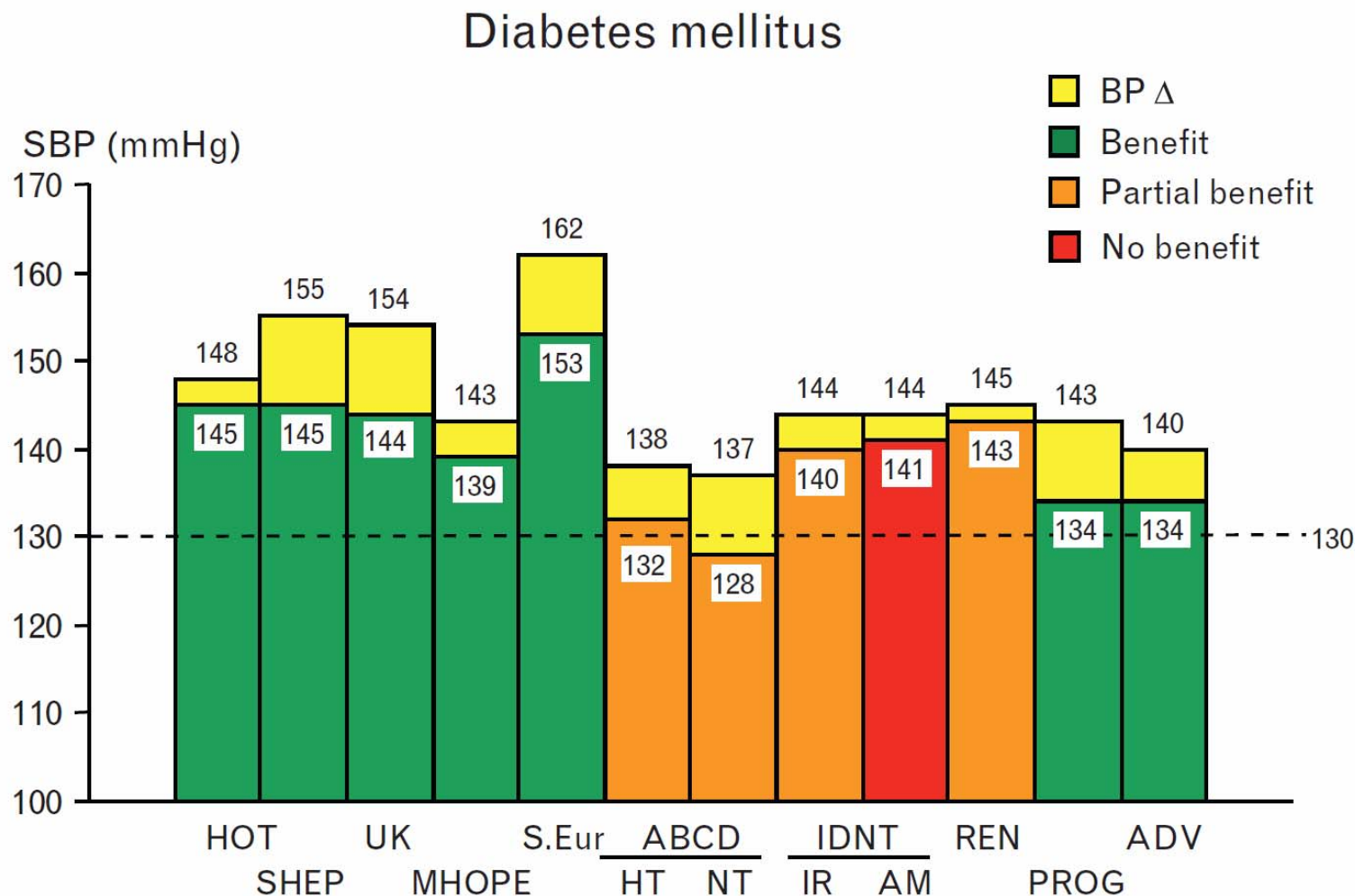


## CVD Deaths



■ Intensive ■ Standard

# ¿Hasta donde debemos bajar la PA en DMT2?



# HTA y DMT2. Características de los estudios

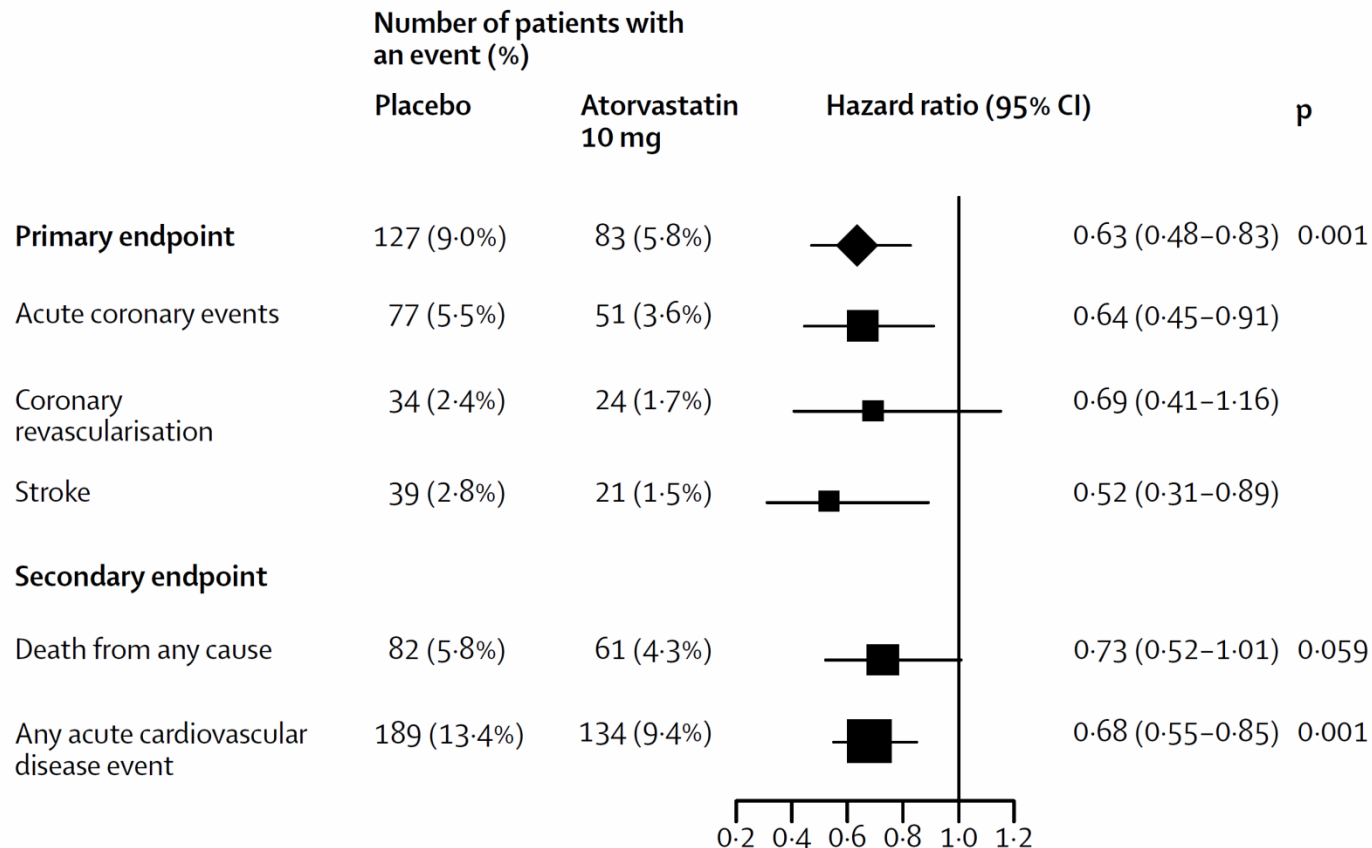
| Name     | Characteristics                    | Number of participants | %T2DM               | %CVD*         | Antihypertensive Treatment                             |
|----------|------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| SHEP     | Age >60 years and ISH              | 4.736                  | 12.3%               | 7.2%          | Diuretics vs. placebo                                  |
| UKPDS    | Recently diagnosed T2DM            | 1.148                  | 100%                | 0%            | Captopril vs. atenolol                                 |
| ABCD     | T2DM with or without HT            | 950                    | NT 100%<br>PAD 100% | 29.8%<br>100% | Nisoldipine and enalapril                              |
| Syst EUR | >60 years and ISH                  | 4.695                  | 12%                 | NA            | Nitrendipine plus/or enalapril and hydrochlorothiazide |
| HOPE     | T2DM with previous CVD             | 3.577                  | 100%                | 69.6%         | Ramipril vs. placebo                                   |
| HOT      | T2DM plus Hypertension             | 18.790                 | 100%                | 8.7%          | Felodipine                                             |
| IDNT     | T2DM with nephropathy              | 1.715                  | 100%                | 29%           | Irbesartan vs. amlodipine vs. placebo                  |
| RENAAL   | T2DM with nephropathy              | 1.513                  | 100%                | 29%           | Losartan vs. placebo                                   |
| PROGRESS | Stroke or TIA with or without T2DM | 761                    | 12.5%               | 100%          | Perindopril /indapamide vs. placebo                    |
| STENO 2  | T2DM with microalbuminuria         | 160                    | 100%                | 0%            | RAAS blockers                                          |
| ADVANCE  | T2DM with high CV risk             | 11.140                 | 100%                | 32%           | Perindopril /indapamide vs. placebo                    |
| ACCORD   | T2DM with high CV risk             | 4.733                  | 100%                | 33.7%         | Any                                                    |

# Guión

- RCV y DMT2
- HBA1C y RCV en DMT2
- PA y RCV en DMT2
- **Lípidos y RCV en DMT2**
- Un viejo-nuevo paradigma
- El papel de los incretínicos
- El futuro

# CARDS:

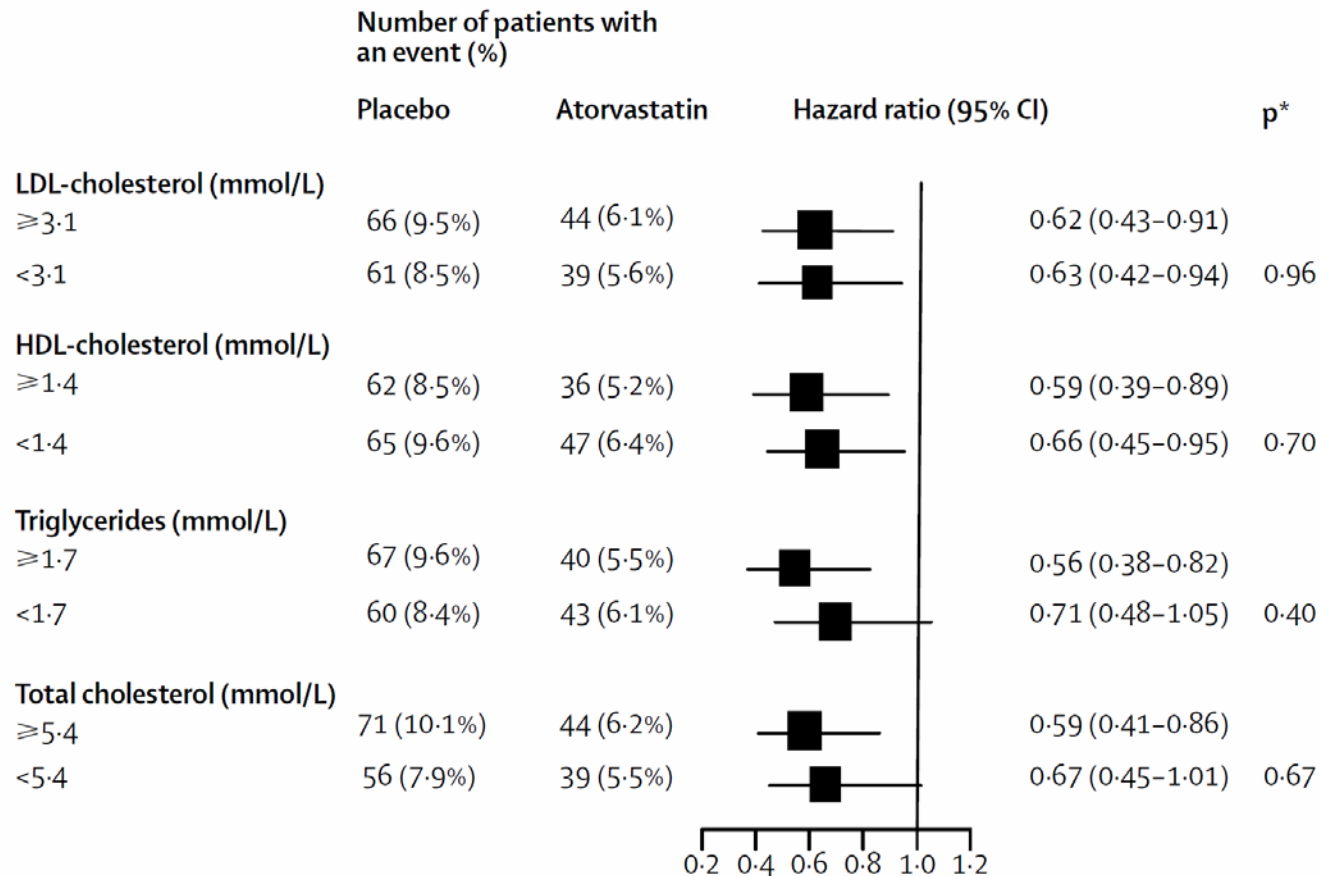
## Estatinas en ECV en DMT2





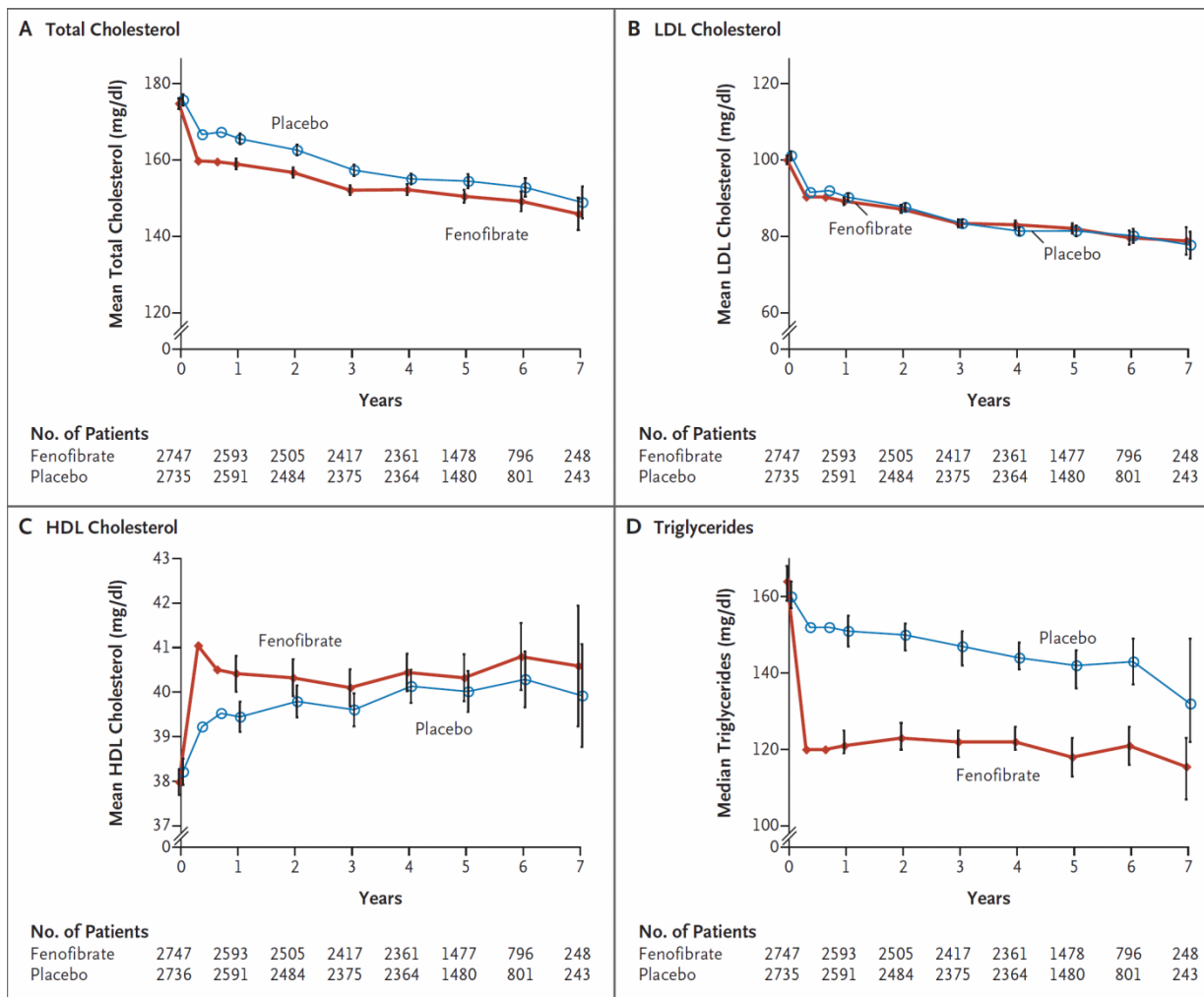
# CARDS:

## Estatinas en ECV en DMT2



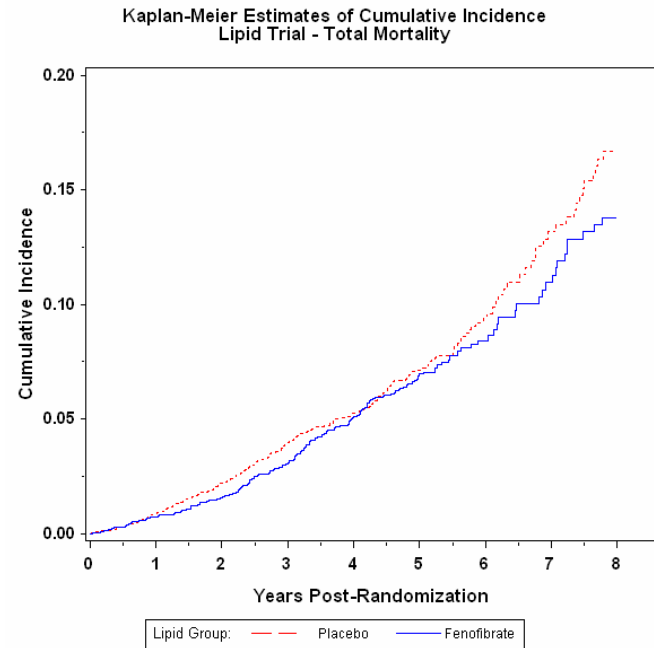
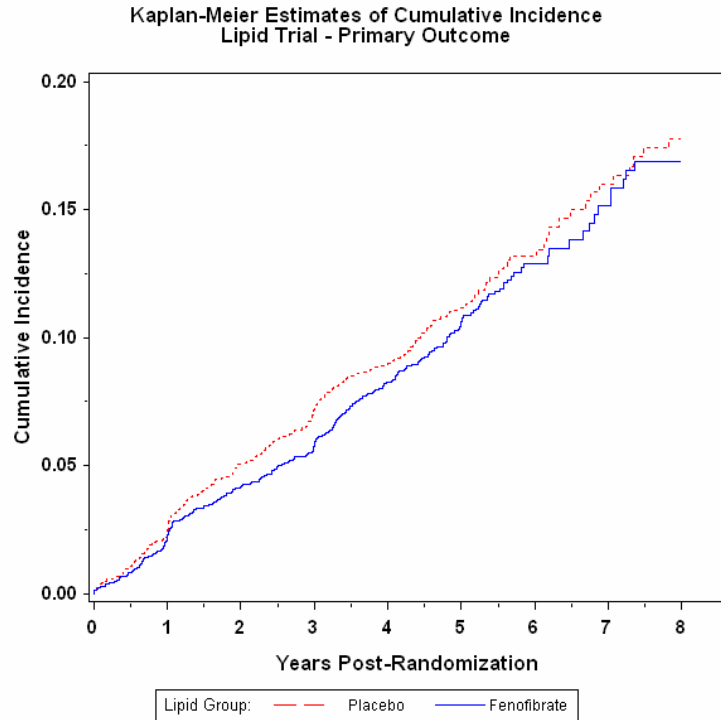
# ACCORD Lípidos

## Efectos de los Fibratos en la dislipidemia diabética



# ACCORD Lípidos

## Efectos de los Fibratos en la dislipidemia diabética

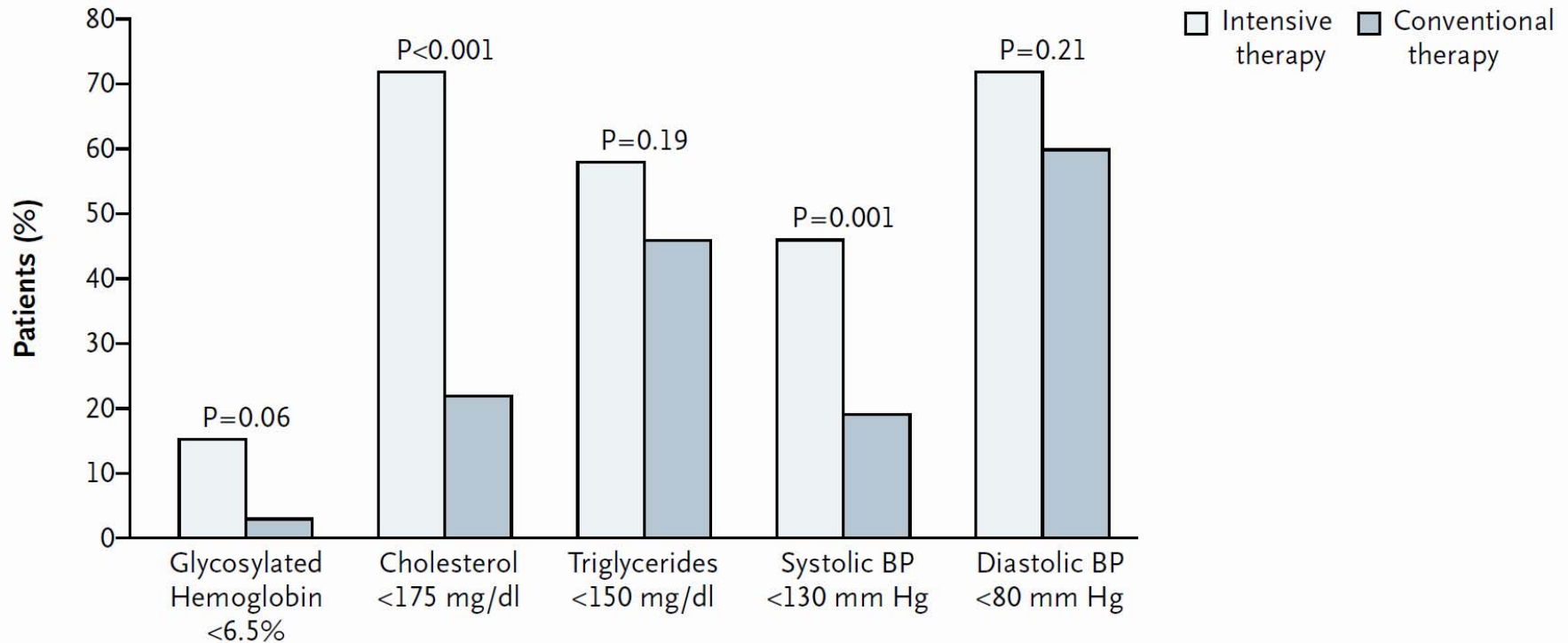


|                                                         | Fenofibrate<br>(N=2765) |                | Placebo<br>(N=2753) |                | HR (95% CI)                   | P Value     |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|----------------|-------------------------------|-------------|
|                                                         | N of<br>Events          | Rate<br>(%/yr) | N of<br>Events      | Rate<br>(%/yr) |                               |             |
| <b>Primary Outcome:</b>                                 |                         |                |                     |                |                               |             |
| <b>Major Fatal or Nonfatal<br/>Cardiovascular Event</b> | <b>291</b>              | <b>2.24</b>    | <b>310</b>          | <b>2.41</b>    | <b>0.92<br/>(0.79 - 1.08)</b> | <b>0.32</b> |

# Guión

- RCV y DMT2
- HBA1C y RCV en DMT2
- PA y RCV en DMT2
- Lípidos y RCV en DMT2
- **Un viejo-nuevo paradigma**
- El papel de los incretínicos
- El futuro

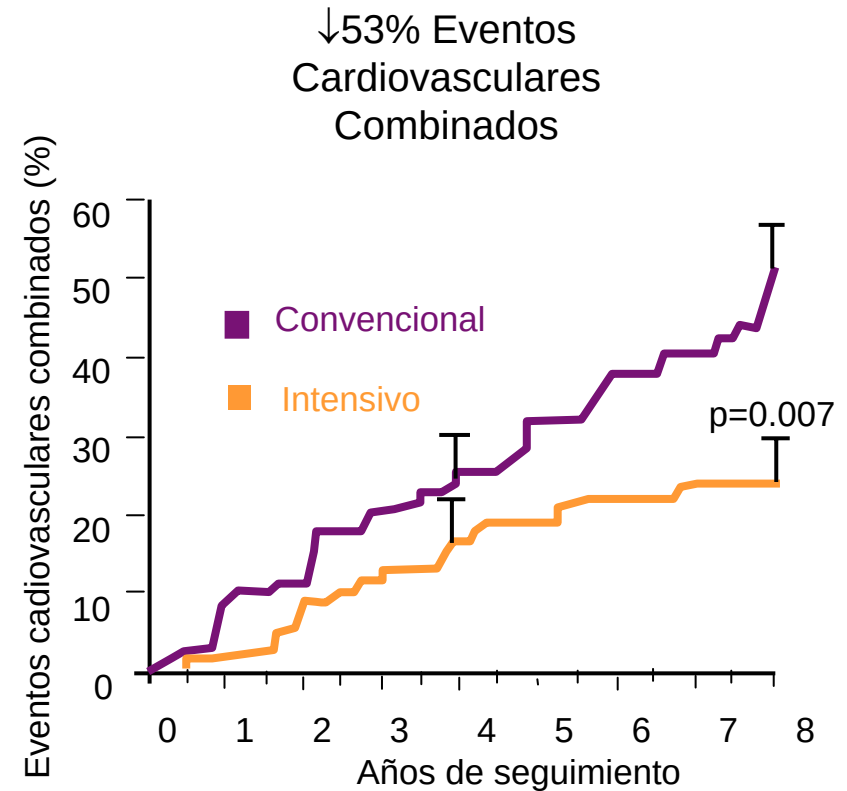
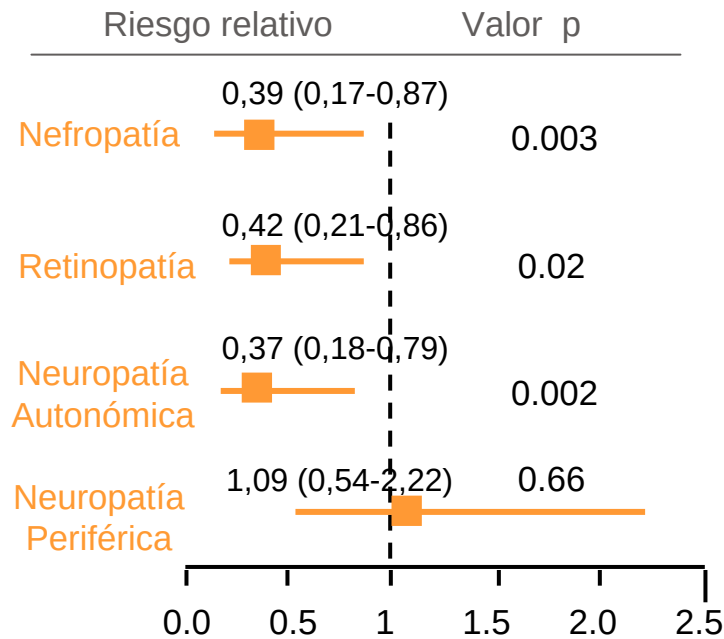
# La importancia de un enfoque integral: El Estudio Steno



Cambios en los FRCV según el grupo asignado

# La importancia de un enfoque integral: El Estudio Steno

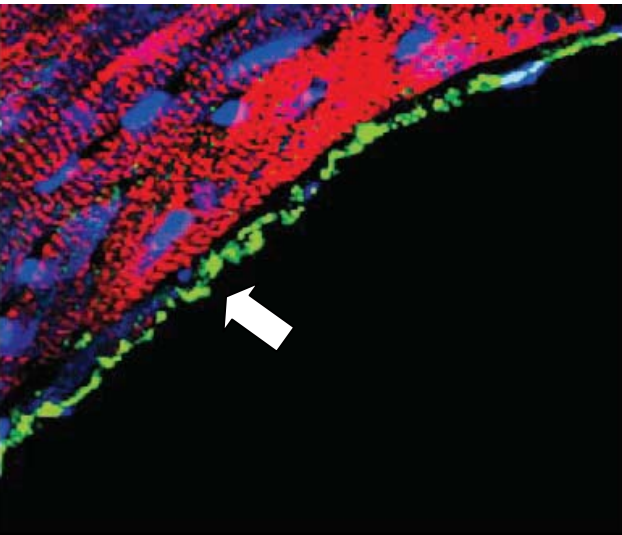
## C. Microvasculares



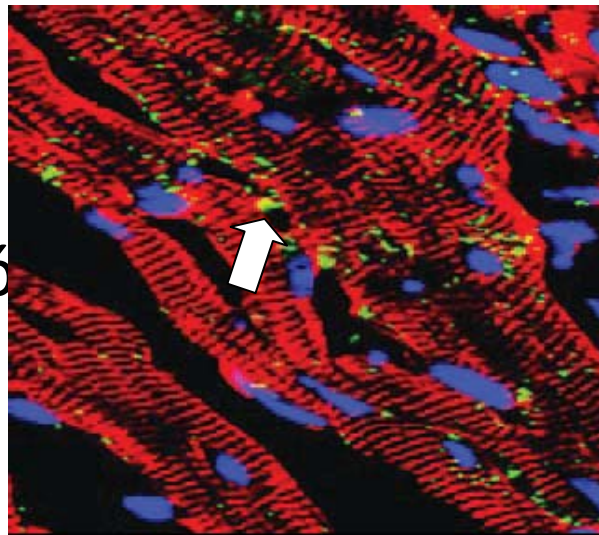
# Guión

- RCV y DMT2
- HBA1C y RCV en DMT2
- PA y RCV en DMT2
- Lípidos y RCV en DMT2
- Un viejo-nuevo paradigma
- **El papel de los incretínicos**
- El futuro

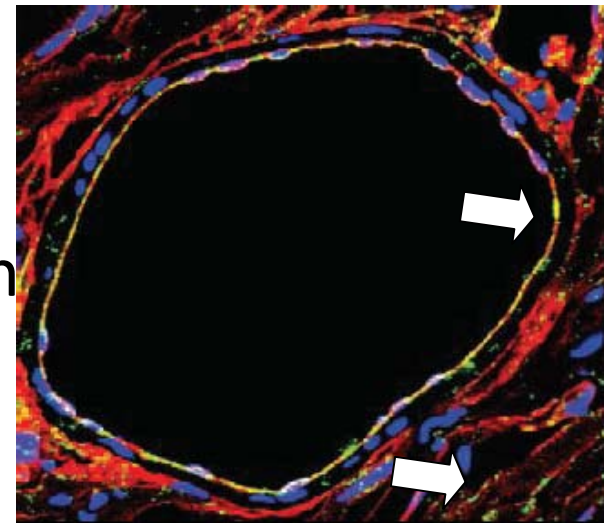
## Distribución del Receptor de GLP 1



**Endocardio**



**Cardiomiocitos**

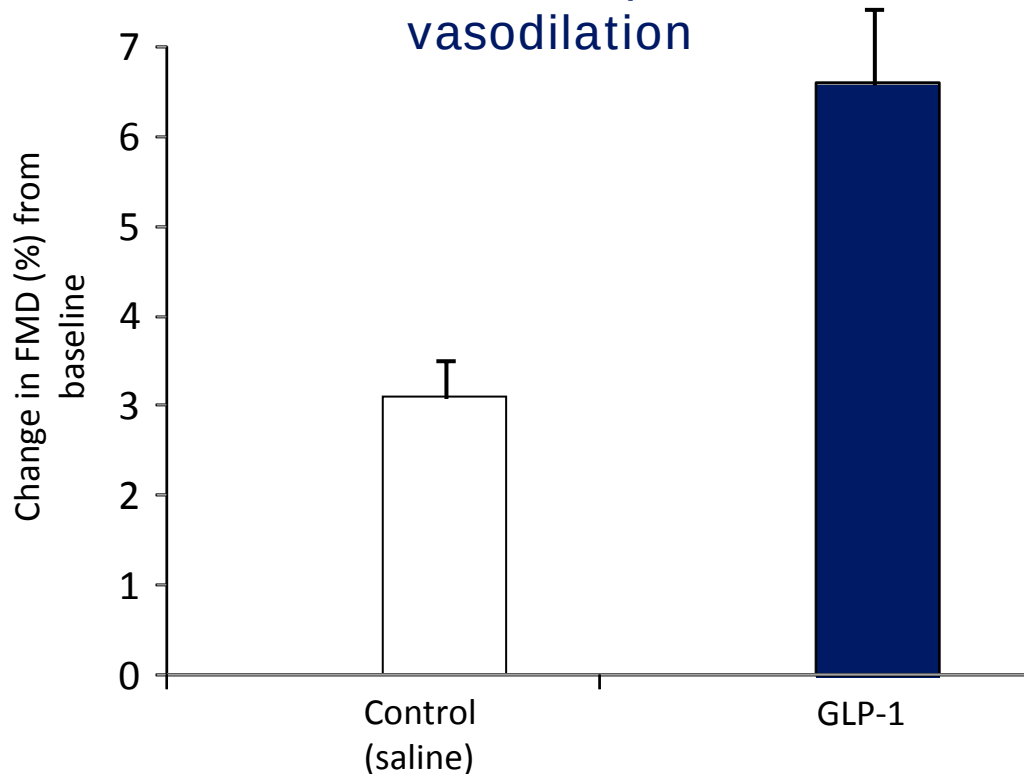


**Endotelio y célula  
muscular lisa**



# GLP-1 mejora la función endotelial en DMT2

GLP-1 effect on  
endothelial-dependent  
vasodilation

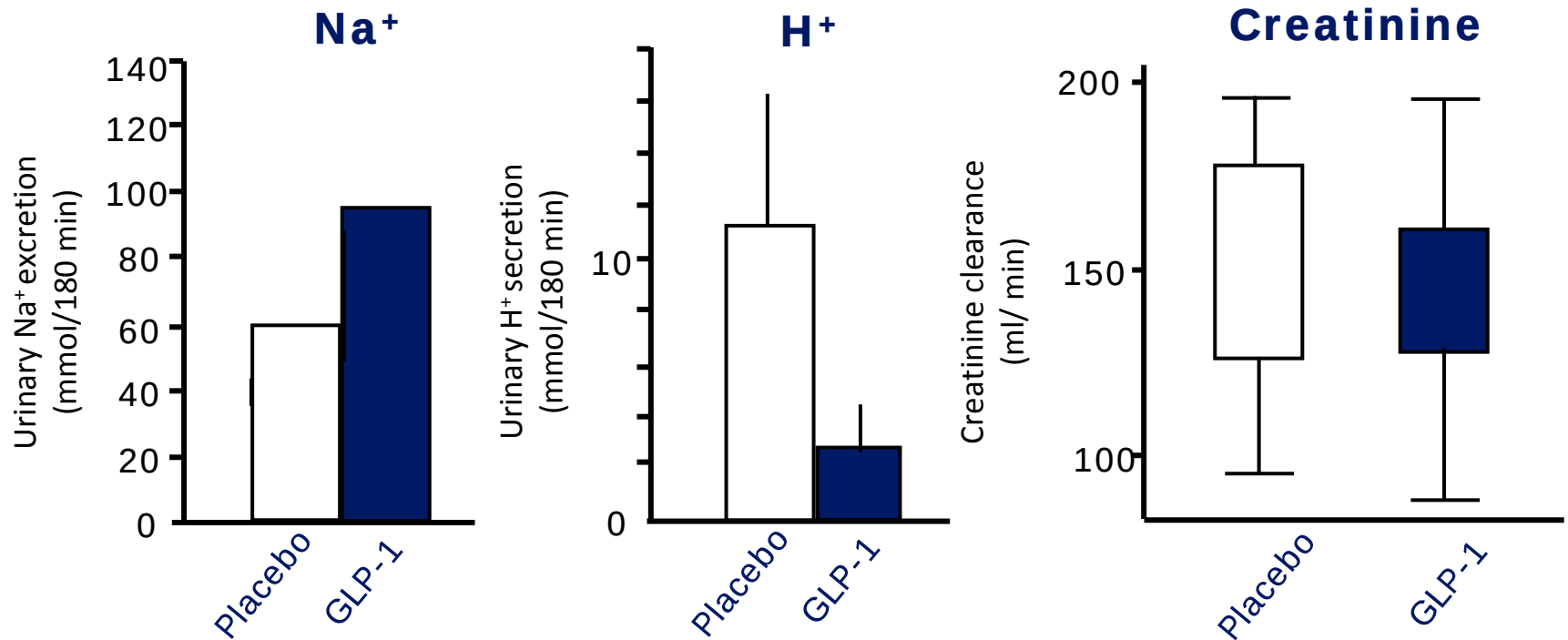


\* $p < 0.05$  compared with saline  
(onset and clamp) and with GLP-1 (onset)

Data are mean  $\pm$  SEM.

FMD = Flow-Mediated Dilation (endothelial-dependent vasodilation)

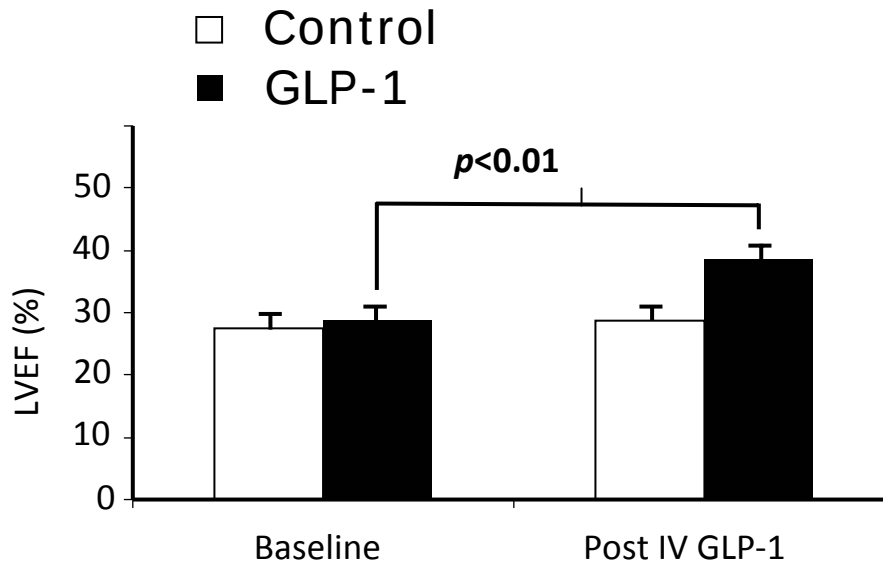
# GLP-1 mejora la excreción de sodio en hombres obesos



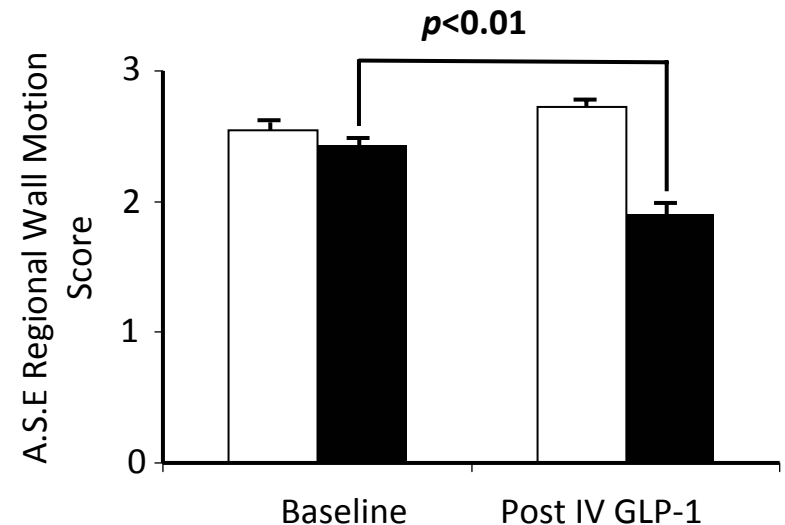
**$p < 0.05$**

# GLP-1 mejora la FEVI en pacientes con alto riesgo cardíaco

Mean change (%) in Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)



Mean change in regional wall motion score



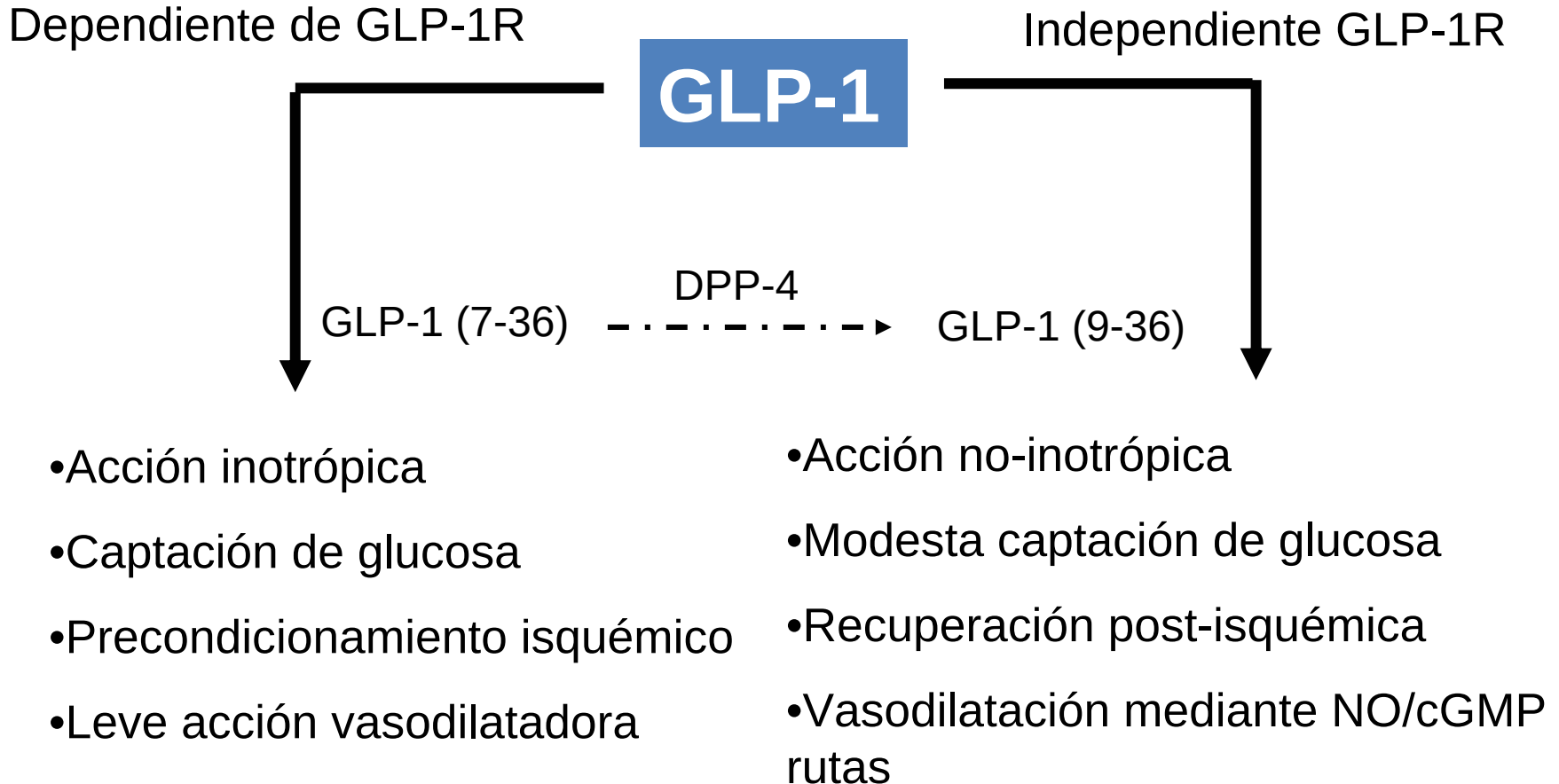
Mean  $\pm$  SEM.

Post IV GLP-1 = post 72-hour intravenous GLP-1 infusion

A.S.E. = American Society of Echocardiography

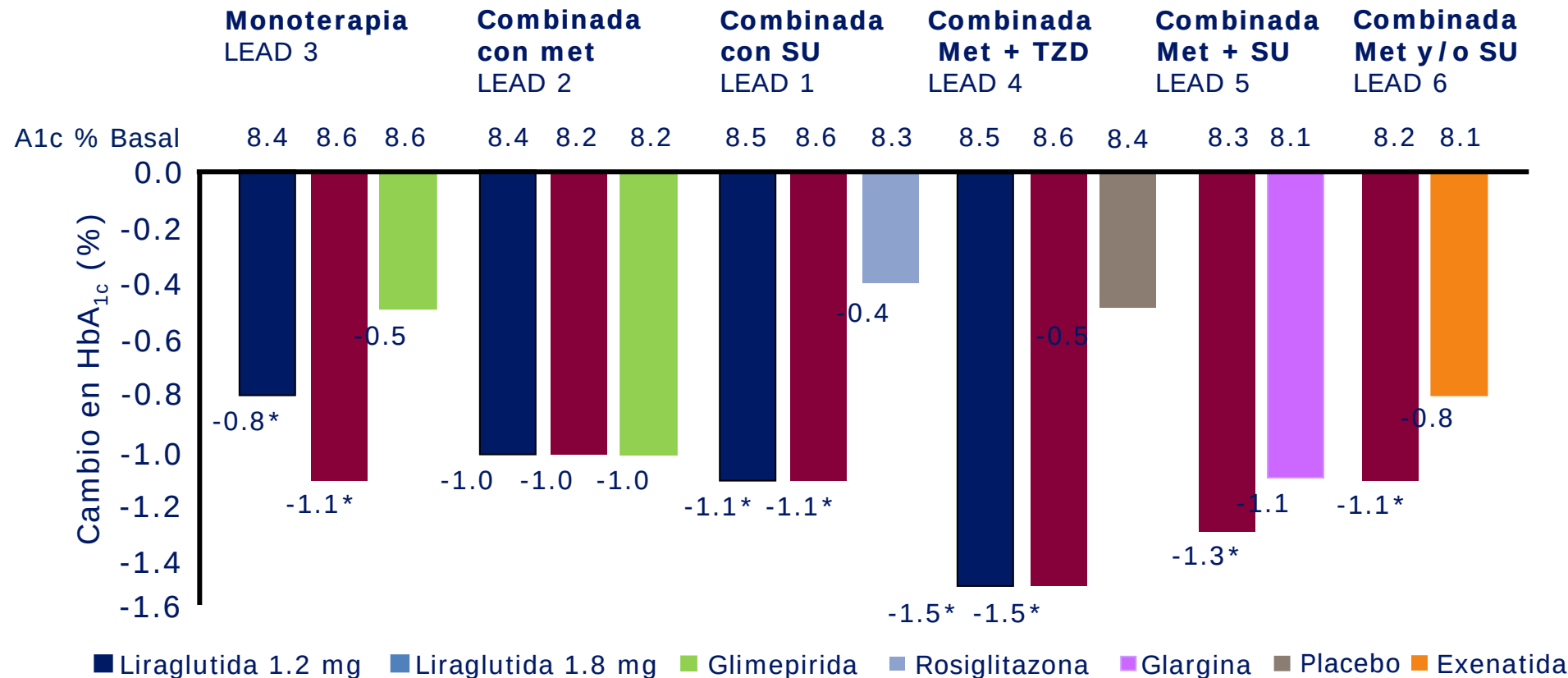
06/05/2011

# Efectos CV de GLP-1



# ¿Y Los agonistas de GLP1?

# HbA1c y liraglutida. El Programa LEAD:

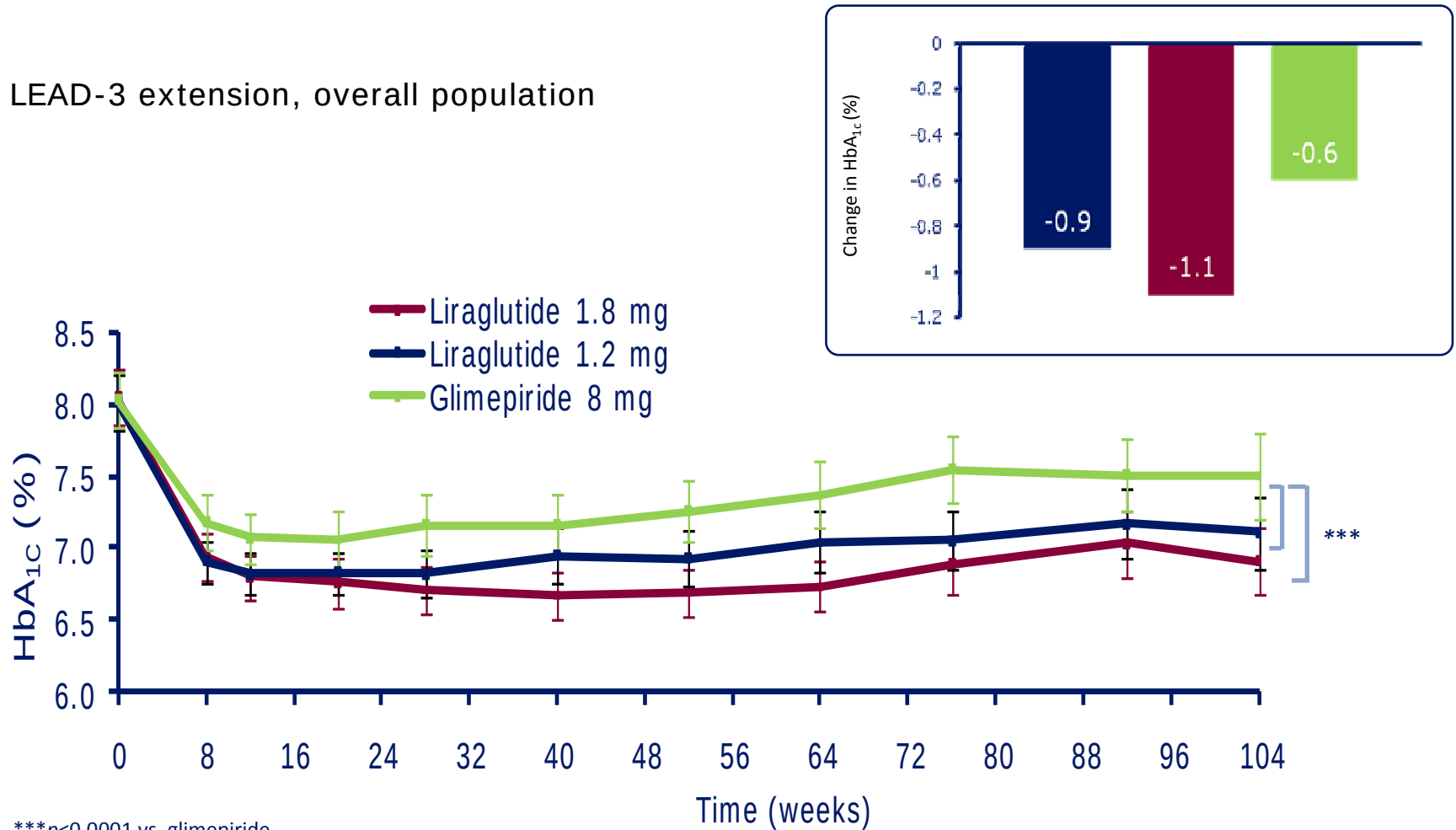


Significativo \*vs. comparador

LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009; 26: 268–78 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 84–90 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009; 32:1224–1230, 2009; (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55 (LEAD 5); Buse *et al. Lancet* 2009; 374: 39–47 (LEAD 6)

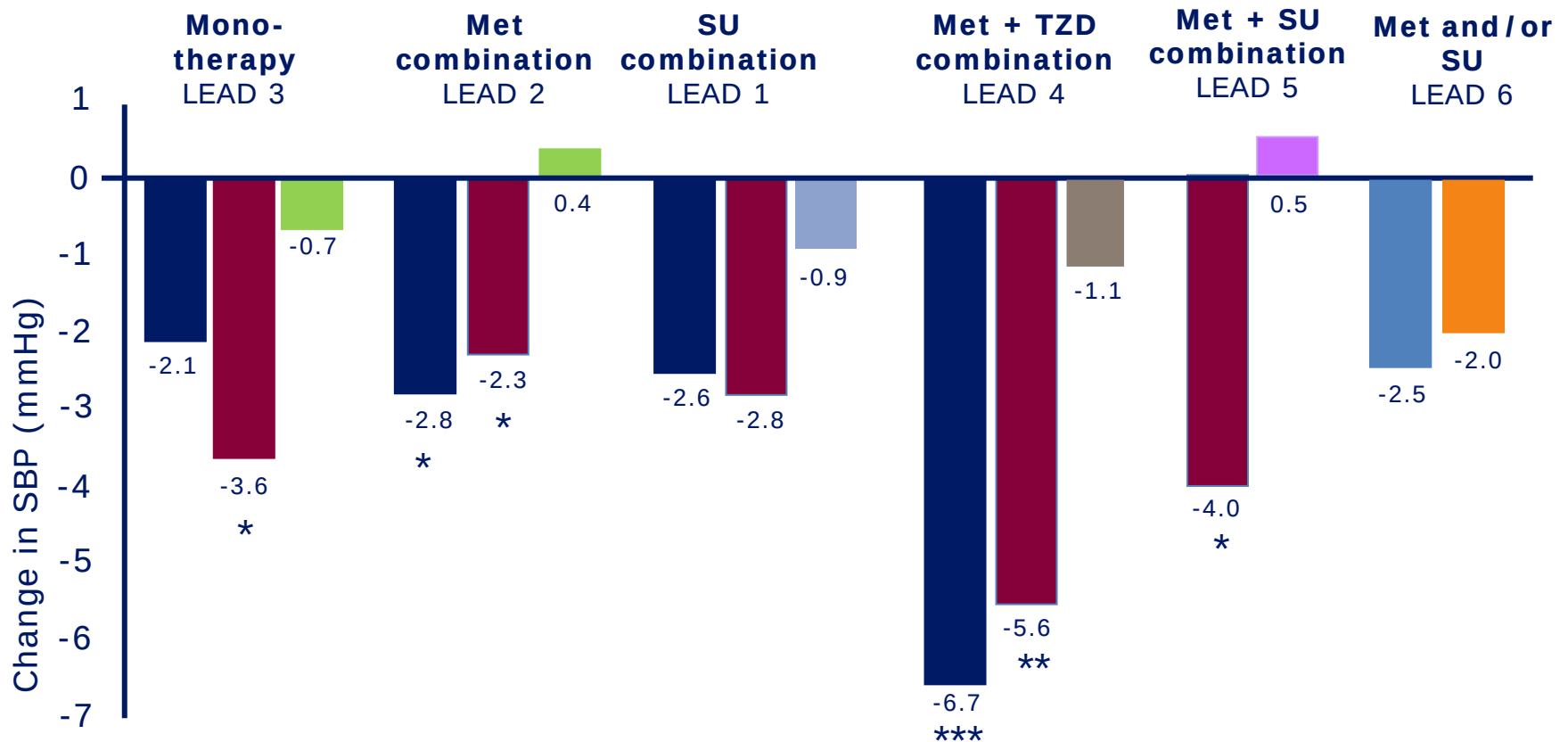
## HbA<sub>1c</sub> sostenida <7,0% durante 104 semanas en monoterapia con liraglutida

LEAD-3 extension, overall population



Observed mean $\pm$ 2SE, no imputation for missing values. Completer analysis  
Garber et al., *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:346-58 (LEAD-3 ext)

# Liraglutida y PA sistólica

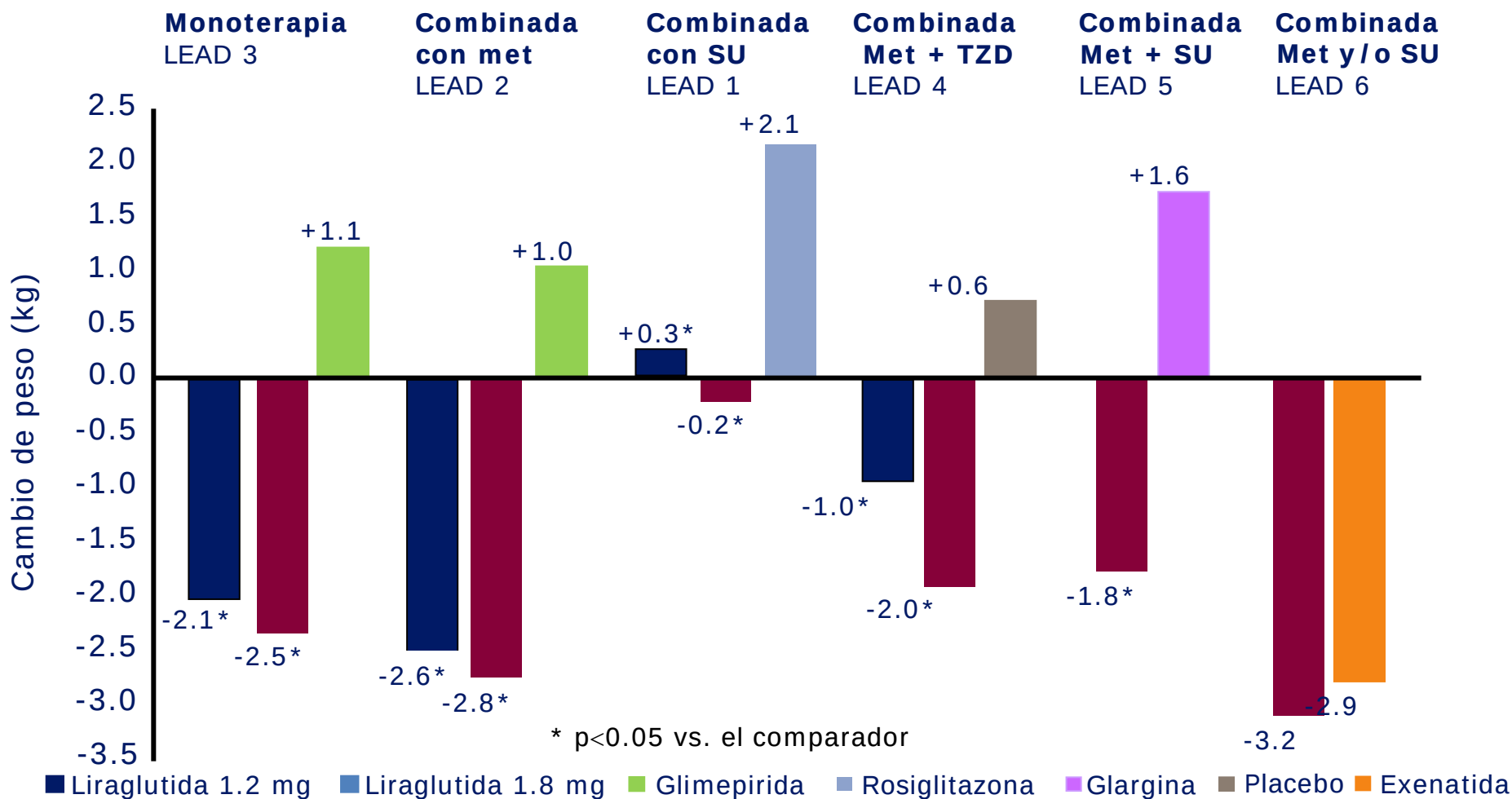


■ Liraglutide 1.2 mg ■ Liraglutide 1.8 mg ■ Glimepiride ■ Rosiglitazone ■ Glargine ■ Placebo ■ Exenatide  
 All subjects. \*\*\* $p < 0.0001$  \*\* $p < 0.001$  \* $p < 0.05$  vs. baseline

Marre M, et al. *Diabetic Medicine* 2009; 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x (LEAD-1); Nauck MA, et al. *Diabetes Care* 2009; 32; 84–90 (LEAD-2); Garber A, et al. *Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD-3); Zinman B, et al. *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl. 1): S359 (Abstract 898) (liraglutide 1.8 mg, LEAD-4); Zinman B, et al. *Diabetes Care in press* (liraglutide 1.2 mg, LEAD-4); data on file (LEAD-5); Blonde et al. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl.): Abstract 107 (LEAD-6)

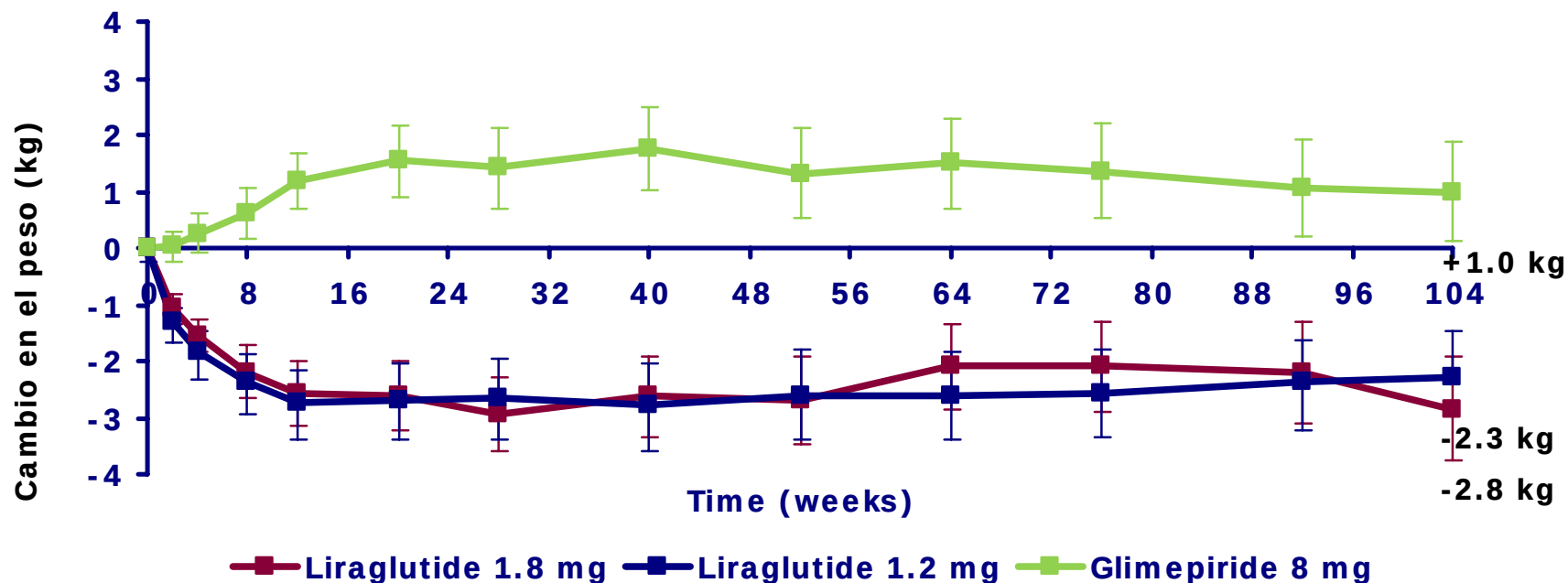


## Programa LEAD: reducción de peso con liraglutida



LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009; 26: 268–78 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 84–90 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009; 32:1224–1230 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55 (LEAD 5); Buse *et al. Lancet* 2009; 374: 39–47 (LEAD 6)

## Reducción de peso a los 2 años con Liraglutida

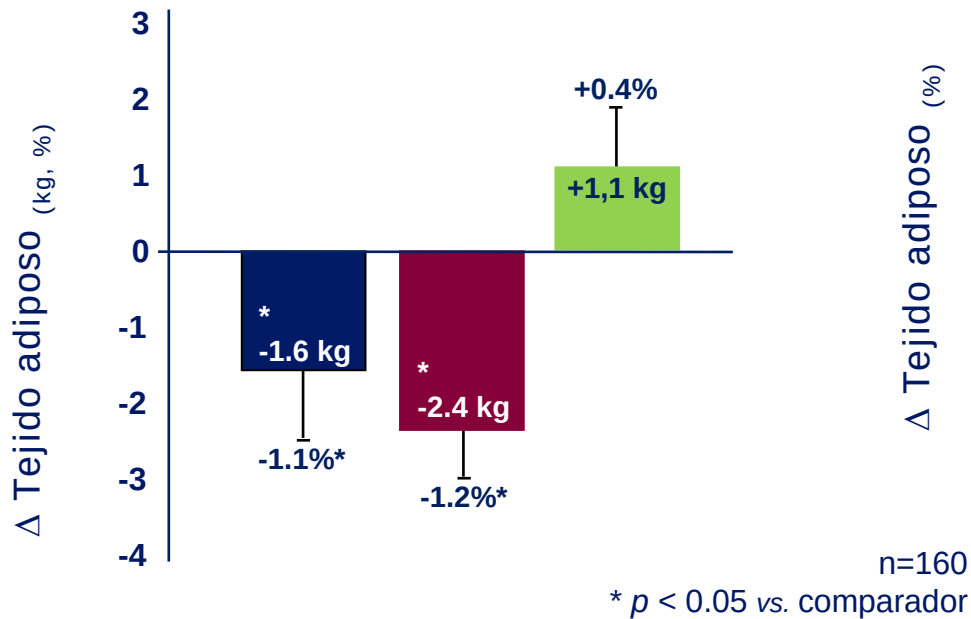


- La circunferencia de la cintura disminuye 3,0 cm con liraglutida 1,8 mg y aumenta 0,4 cm con glimepirida ( $p < 0.0001$ )

Los datos son medias (SD)

# Liraglutida reduce grasa visceral

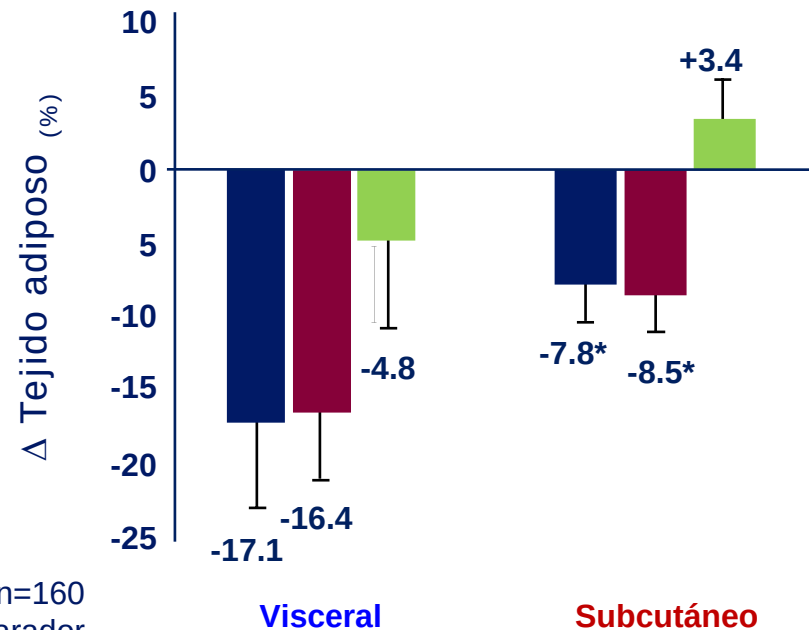
Metformina 2000 mg/d + {  
 ■ Glimepirida 4 mg/d  
 ■ Liraglutida 1.2 mg/d  
 ■ Liraglutida 1.8 mg/d



Tejido adiposo corporal  
 medido por densitometría  
 dual de rayos X (DEXA)

06/05/2011

■ El 86% de la pérdida de peso es tejido adiposo

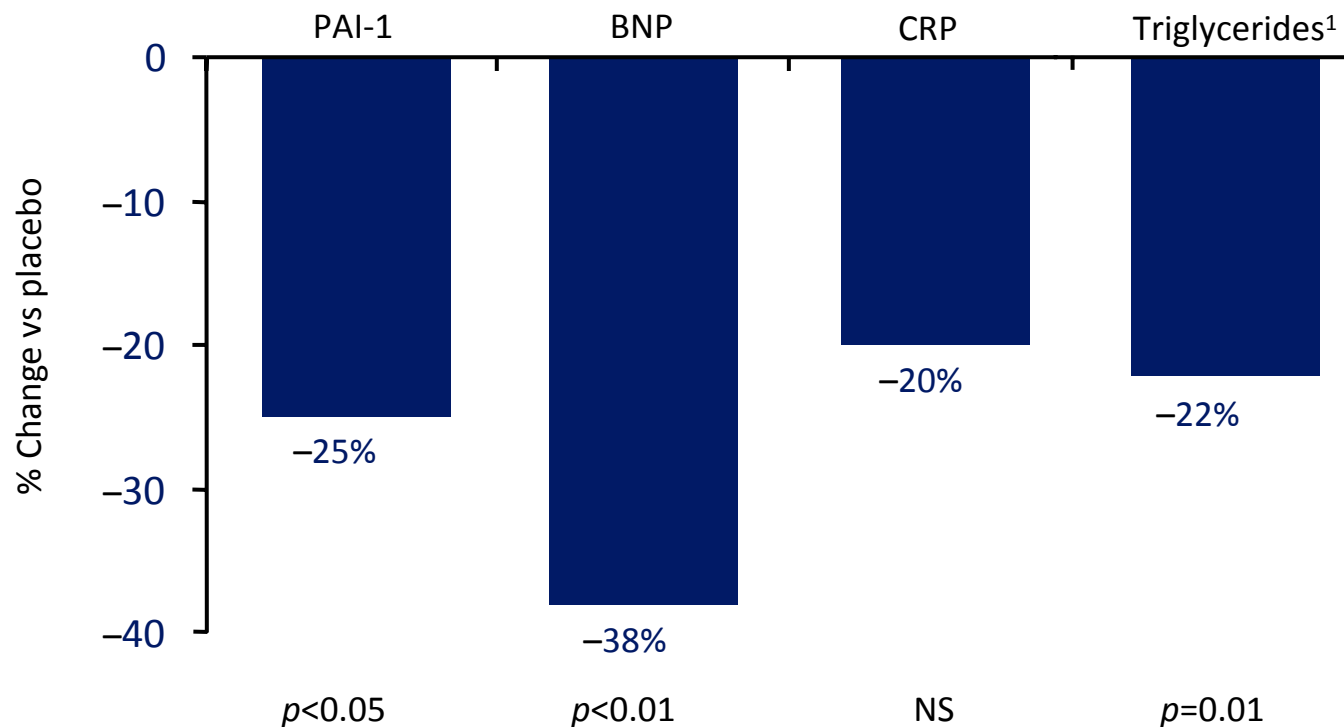


Tejido adiposo medido  
 por tomografía  
 computarizada (TAC)

43

## Liraglutida mejora los biomarcadores de riesgo cardiovascular

14 semanas Liraglutida 1.90 mg/dia



$p$  values vs. placebo;

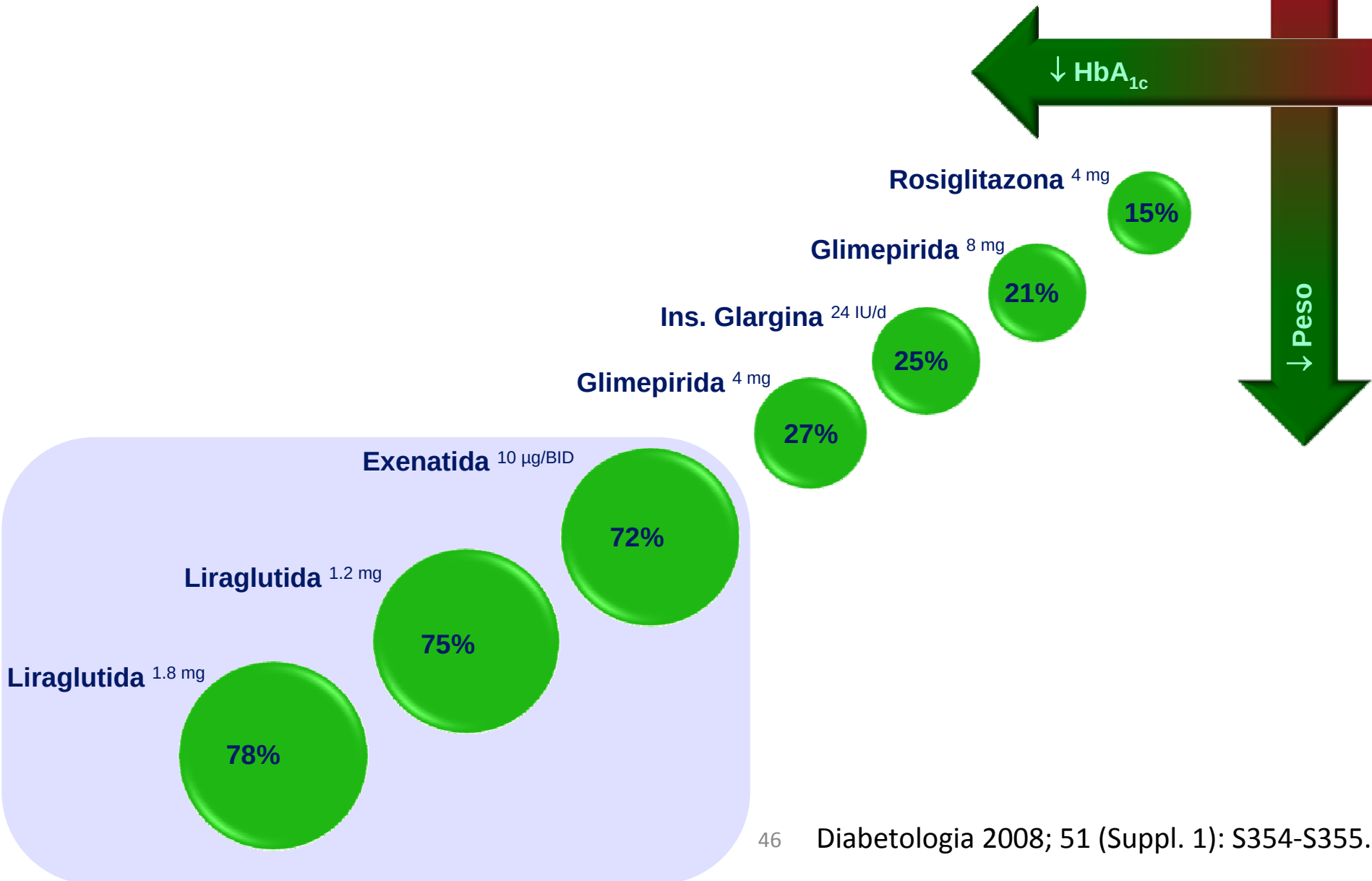
PAI-1 = plasminogen activating inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRP = C-reactive protein

## Liraglutida y otros Antidiabéticos

|                                                     | HbA1c | Hipo-glucemia | Peso | Sosteni-bilidad | Otros efectos adversos                                           |
|-----------------------------------------------------|-------|---------------|------|-----------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibidores <math>\alpha</math>-glucosidasas</b> | ↓     | no            | no   | ?               | Flatulencia<br>meteorismo                                        |
| <b>Sulfonilureas</b>                                | ↓↓    | sí            | ↑    | no              |                                                                  |
| <b>Glinidas</b>                                     | ↓↓    | sí            | ↑    | ?               |                                                                  |
| <b>Glitazonas</b>                                   | ↓↓    | no            | ↑    | sí              | Edemas, anemia<br>Insuficiencia cardíaca<br>Fracturas en mujeres |
| <b>Inhibidores DPP<sup>IV</sup></b>                 | ↓↓    | no            | no   | sí              | I. Respiratoria,<br>ITU                                          |
| <b>Exenatida</b>                                    | ↓↓    | no *          | ↓    | sí              | Nausea<br>Vomito<br>Diarrea                                      |
| <b>Liraglutida</b>                                  | ↓↓↓   | no *          | ↓    | sí              | Nausea<br>Vomito<br>Diarrea                                      |

Salvo utilización concomitante con sulfonilureas

# Liraglutida y otros Antidiabéticos



# Guión

- RCV y DMT2
- HBA1C y RCV en DMT2
- PA y RCV en DMT2
- Lípidos y RCV en DMT2
- Un viejo-nuevo paradigma
- El papel de los incretínicos
- **El futuro**

# El futuro

- Las terapias basadas en incretinas tiene un perfil cardiovascular prometedor
- Estas terapias permiten un enfoque global de este paciente.



# El futuro

- Actualmente hay en marcha estudios que valoran el efecto de estos tratamientos sobre objetivos duros CV
- El estudio LEADER Valora el efecto de Liraglutida en estos objetivos

¡Muchas Gracias!