Novedades sobre rosiglitazona y aterosclerosis.

Dr. Juan M. Ruiz-Nodar
Hemodinámica. Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario de Alicante

La Coruña, 20 de noviembre 2008

La DM2 es una enfermedad con afectación multiorgánica

Retinopatía diabética

Causa que lleva a ceguera en individuos adultos en edad de trabajar[1]

Nefropatía diabética

Causa que lleva en último término a enfermedad renal[2]

Ictus

1.2 - 1.8 veces incremento de ictus[3]

Enfermedad cardiovascular

El 75% de los pacientes diabéticos mueren por eventos cardiovasculares[4]

Neuropatía diabética

Causa que lleva a amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas[5]

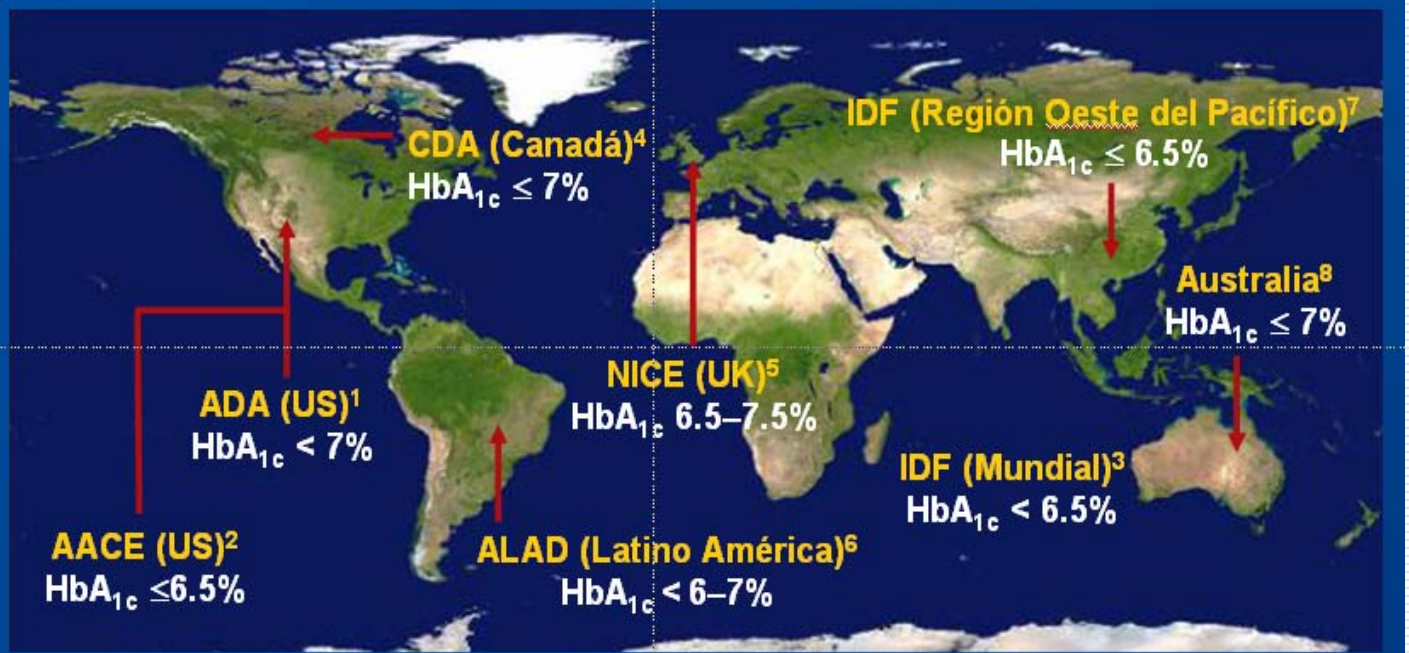
Rosiglitazona y aterosclerosis.

- 1- Beneficios hipotéticos de las glitazonas
- 2- Cuantificación de la aterosclerosis coronaria: IVUS
- 3- Estudio Approach

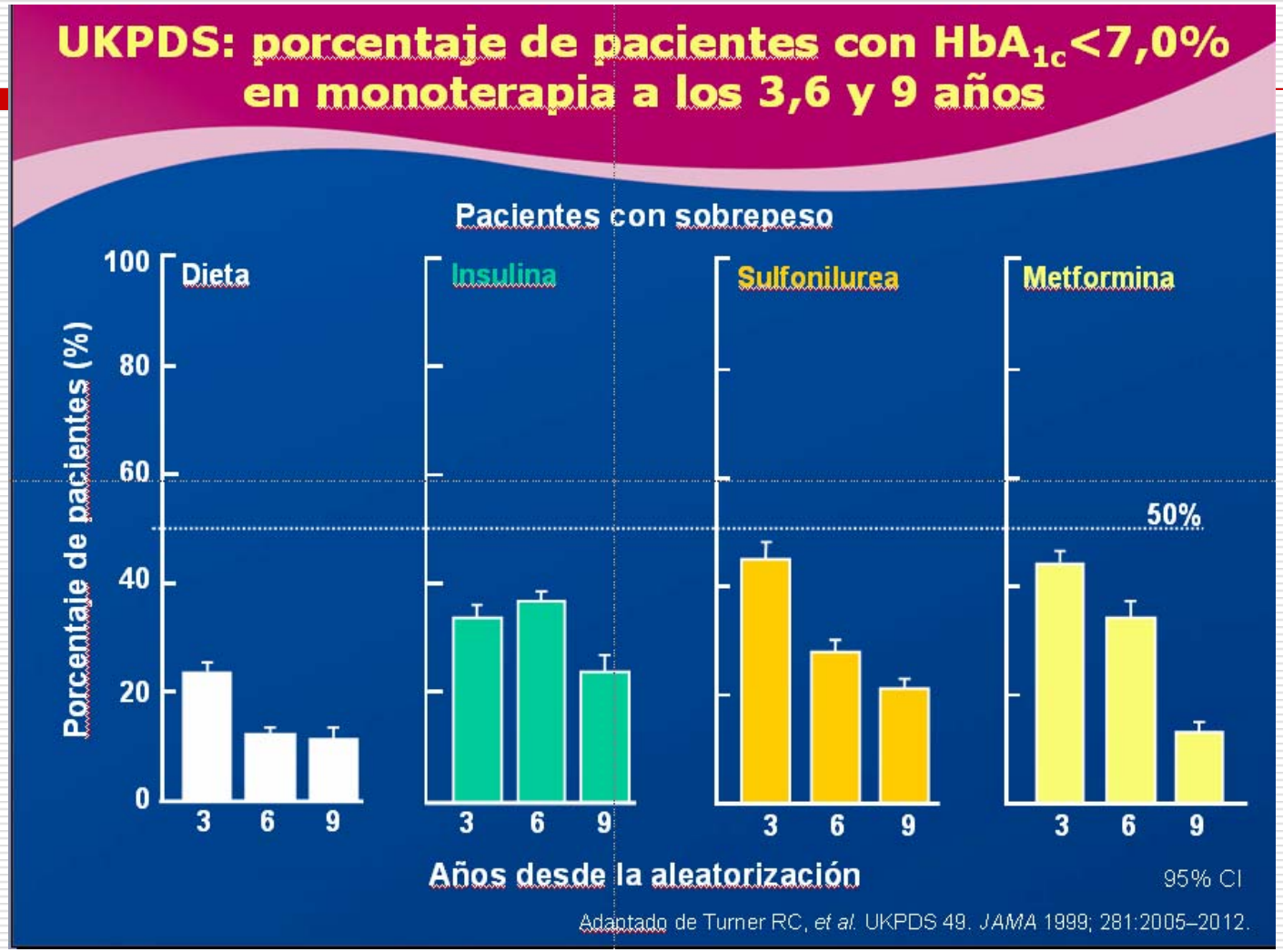
Rosiglitazona y aterosclerosis.

- 1- Beneficios hipotéticos de las glitazonas
- 2- Cuantificación de la aterosclerosis coronaria: IVUS
- 3- Estudio Approach

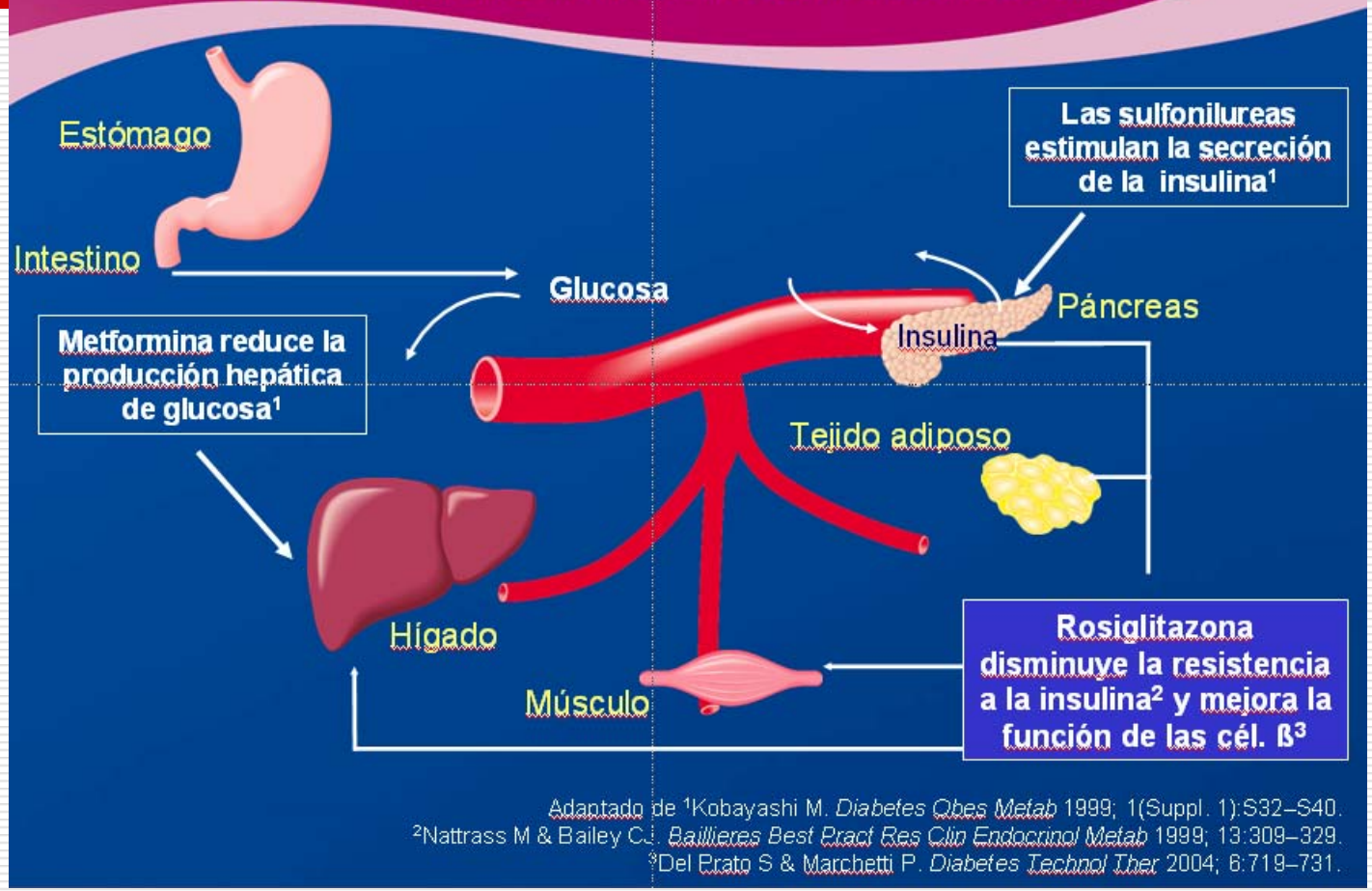
Objetivo para HbA_{1c} : Recomendaciones de las guías



Las guías recomiendan mantener las cifras de HbA_{1c} lo más próximas posible a la normalidad manteniendo el perfil de seguridad


UKPDS: porcentaje de pacientes con HbA1c<7,0% en monoterapia a los 3,6 y 9 años
Pacientes con sobrepeso
Dieta
Insulina
Sulfonilurea
Metformina
Porcentaje de pacientes (%)
100
80
60
40
20
0
50%
3
6
9
Años desde la aleatorización
95% CI
Adaptado de Turner RC, et al. UKPDS 49. JAMA 1999; 281:2005–2012.

Mecanismos de acción de los antidiabéticos orales más comúnmente utilizados



Adaptado de [1]Kobayashi M. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(Suppl. 1):S32–S40.
[2]Nattrass M & Bailey CJ. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13:309–329.
[3]Del Prato S & Marchetti P. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:719–731.

ADOPT: resumen de hallazgos

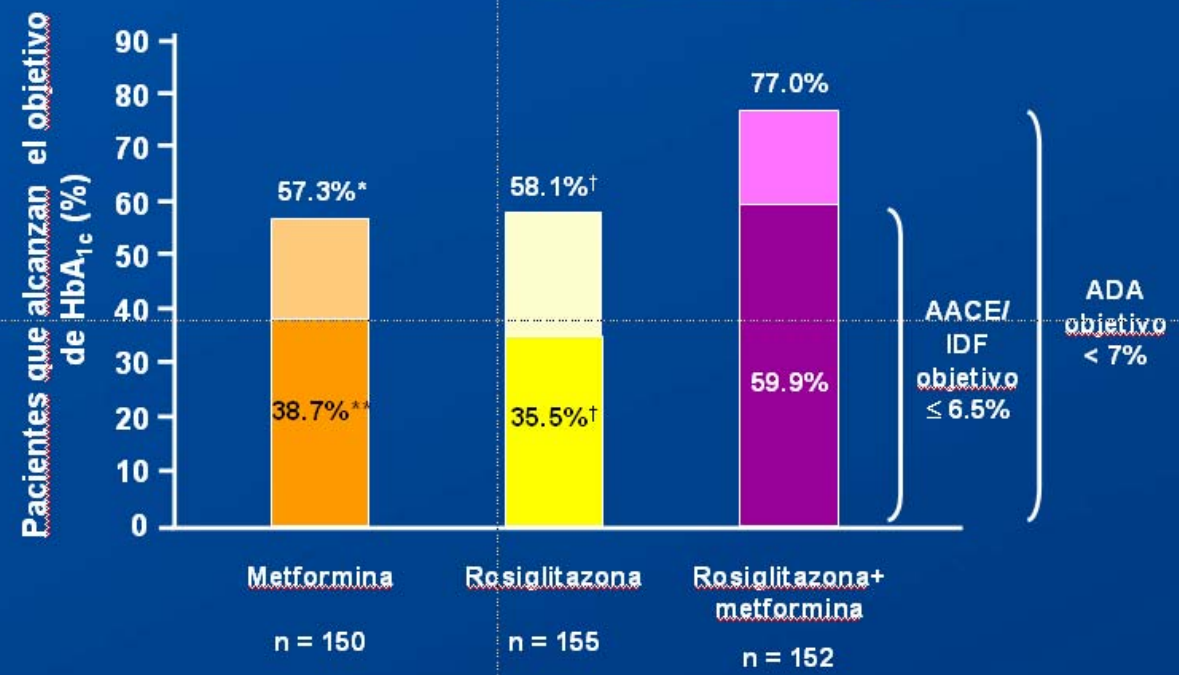
- El tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 con rosiglitazona disminuyó la progresión de la hiperglucemia cuando se comparó con metformina o glibenclamida.
- Se redujo un 32% el riesgo de fallo de la monoterapia vs metformina ($P < 0.001$) (FPG > 180 mg/dl).
- El efecto fue más pronunciado en pacientes mayores de 50 años y en pacientes obesos (circunferencia de la cintura > 110 cm).
- Se redujo un 63% el riesgo de fallo de la monoterapia vs glibenclamida ($P < 0.001$) (FPG > 180 mg/dl).
- El efecto fue más pronunciado en pacientes de edad avanzada (50 años), mujeres y pacientes obesos (IMC 30 kg/m^2).
- Rosiglitazona se asoció a una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina y una disminución de la périda de función de la célula ß vs metformina y glibenclamida.

Kahn SE, *et al. N Engl J Med* 2006; 355:2427–2443.

ADOPT: resumen de hallazgos (2)

- Rosiglitazona se asoció con ganancia de peso y edemas, y en mujeres, a fracturas.
- Metformina se asoció con efectos adversos GI.
- Glibenclamida se asoció con aumento de peso y con hipoglucemia.
- Rosiglitazona y metformina tuvieron un riesgo similar de episodios cardiovasculares, excepto de insuficiencia cardiaca.
- Los acontecimientos adversos cardiovasculares fueron pocos y comparables entre los grupos de tratamiento.

La combinación fija RSG + Met aumenta el porcentaje de pacientes que alcanzan el control glucémico



*P < 0.001 vs rosiglitazona+metformina
**P = 0.0001 vs rosiglitazona+metformina
†P < 0.0001 vs rosiglitazona+metformina

Adaptado de Rosenstock J, *et al. Diab Obes Metab* 2006; 8:650–660.

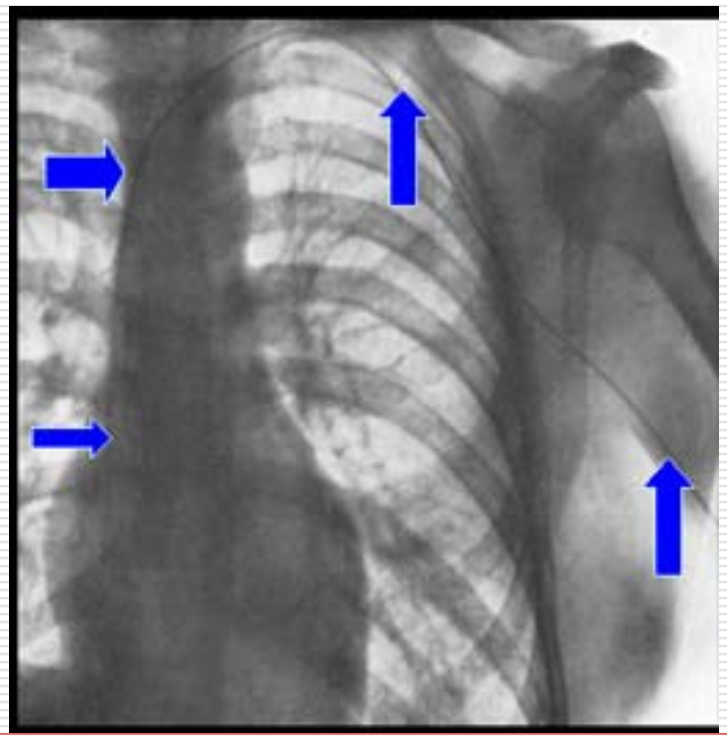
Rosiglitazona en la aterosclerosis coronaria

- *Efectos sobre factores de riesgo cardiovascular*
  - Sensibilización a la insulina
  - marcadores de inflamación
  - disfunción endotelial
  - inestabilización de la placa
  - coagulabilidad
  - presión sanguínea

Rosiglitazona y aterosclerosis.

- 1- Beneficios hipotéticos de las glitazonas
- 2- Cuantificación de la aterosclerosis coronaria: IVUS
- 3- Estudio Approach

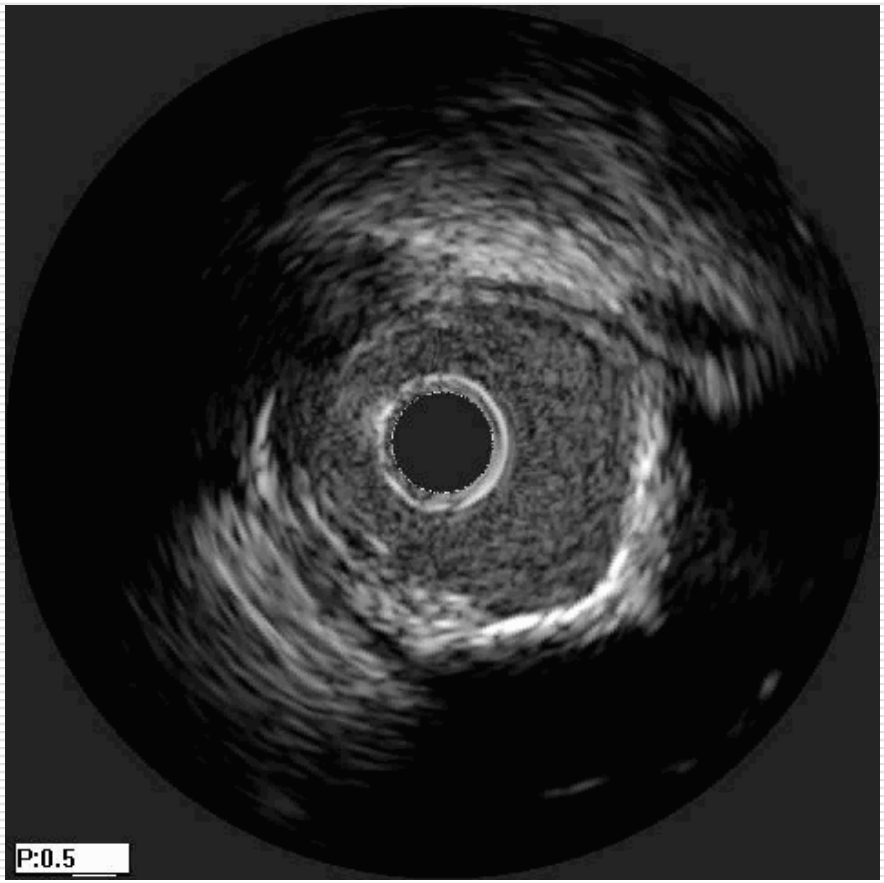
1929, FORSSMANN

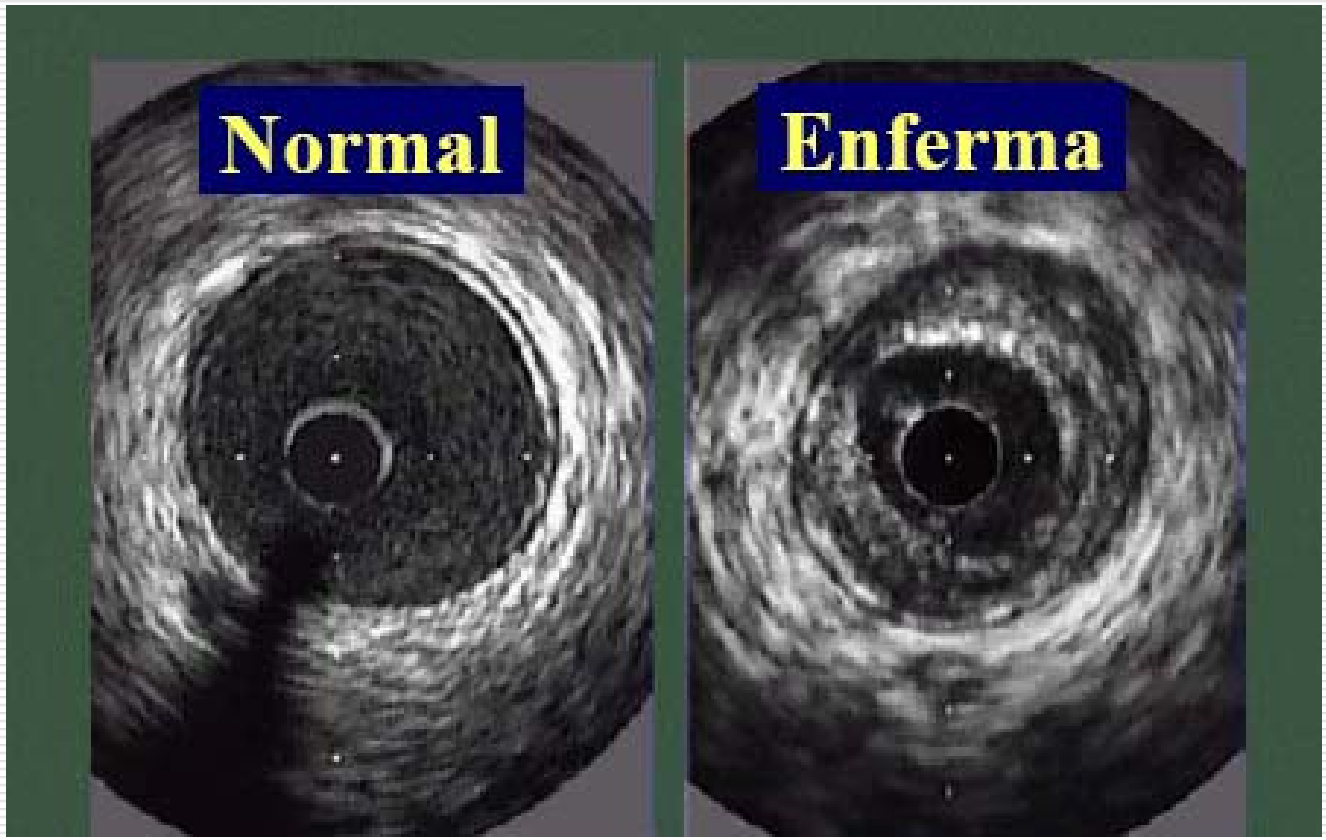


1929	Forssmann	Primer cateterismo
1941	Cournand	Cateterismo diagnóstico
1950	Zimmerman	Cateterismo izquierdo
1958	Sones	Cinecoronariografía
1964	Dotter	Angioplastia periférica
1966	Rashkind	CIA en TGV
1971	Porstman	Cierre ductus
1976	King	Cierre CIA
1977	Grüntzig	ACTP
1986	Puel, Sigwart y Serruys	1ª Implantación de Stent

Glagov's Model

IVUS Demonstration


P:0.5

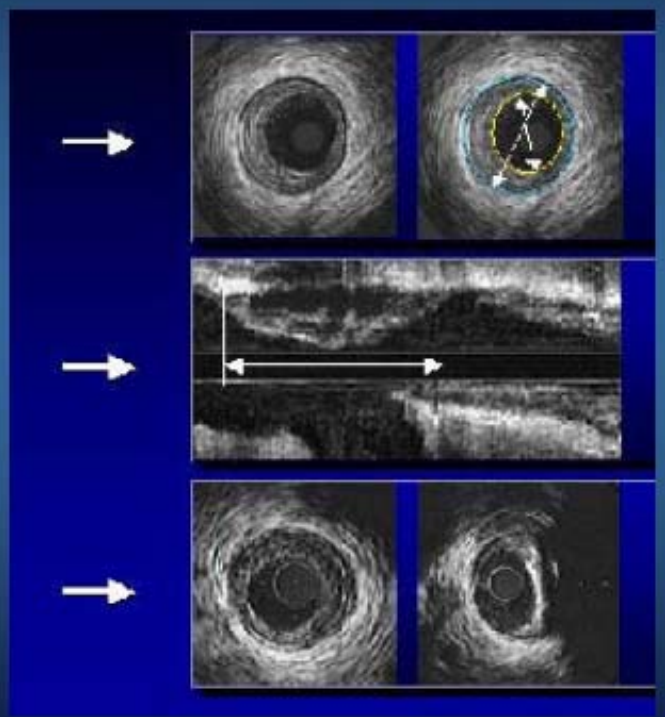

Normal
Enferma

UTILIDAD IVUS

Tamaño vaso

Longitud segmento

Tipo placa



Rosiglitazona y aterosclerosis.

- 1- Beneficios hipotéticos de las glitazonas
- 2- Cuantificación de la aterosclerosis coronaria: IVUS
- 3- Estudio Approach

Estudio APPROACH

Effect of Rosiglitazone Versus Glipizide on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease

The APPROACH Trial

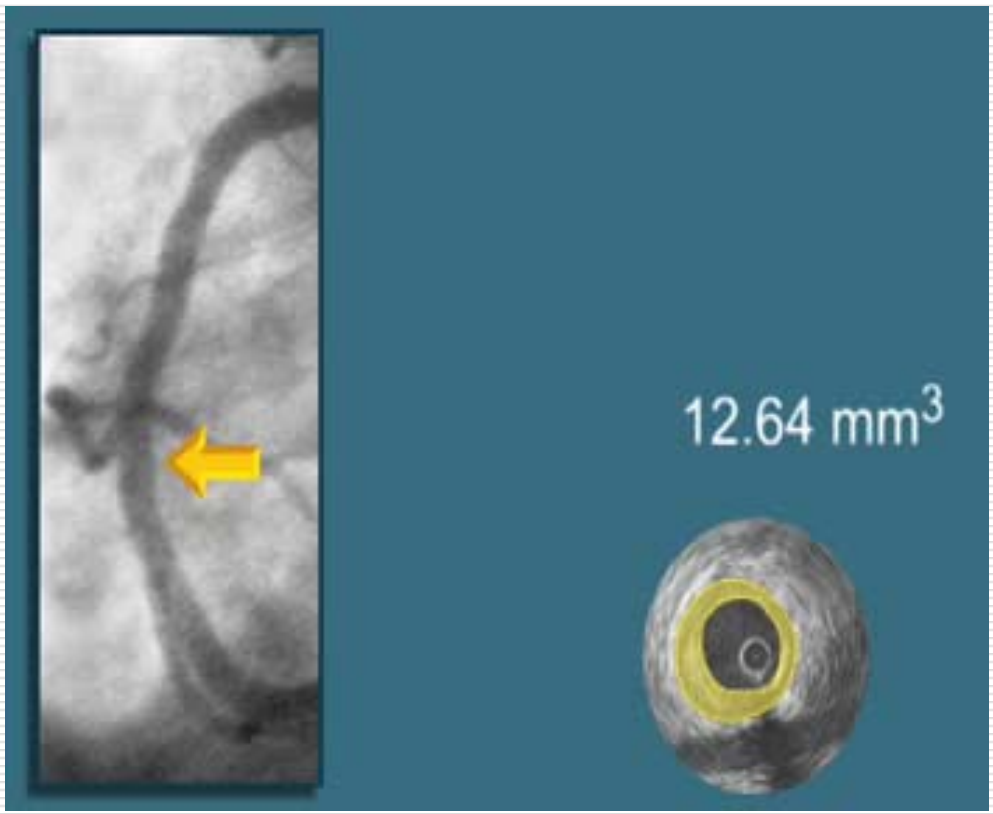
Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone On Atherosclerosis in Diabetes Patients with Cardiovascular History

Objetivo

- **Valorar el efecto de rosiglitazona (sensibilizador de la insulina) vs glipizida (secretagogo de insulina) en aterosclerosis coronaria medida con IVUS en arterias nativas.**

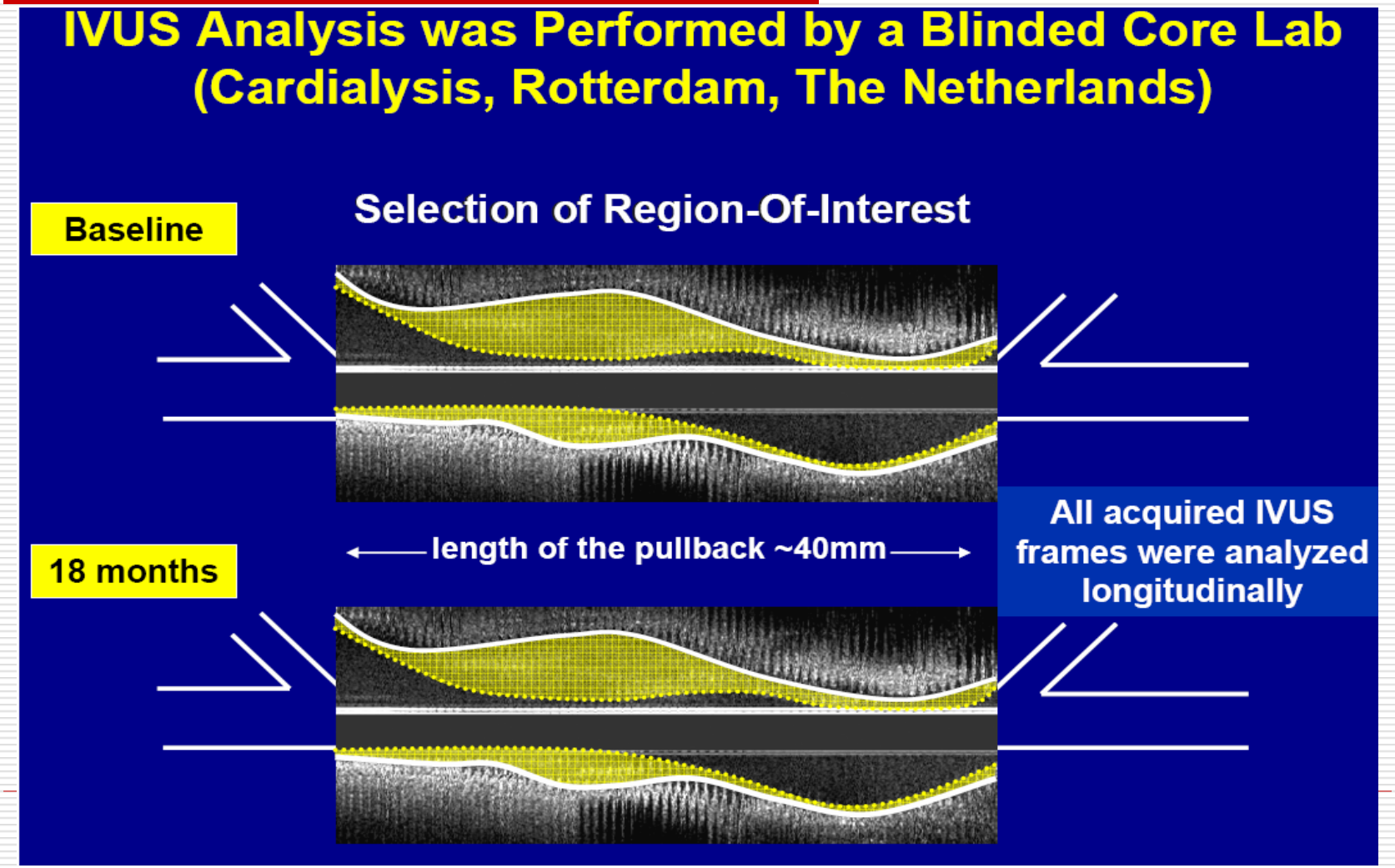
Metodos

- Ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego. 19 países, 92 hospitales.
- **Criterios de inclusión:**
  - Indicación clínica de angiografía o PCI
  - ≥1 placa de entre 10-50% de estenosis en arteria no tratada
  - DM tipo 2 en tratamiento dietético o con 1 ó 2 ADO
- **ENDPOINTS**
  - **PRIMARIO**: cambios en el % de volumen de placa
  - **SECUNDARIOS**:
    - Cambio en el volumen total de placa
    - Cambio en el volumen de placa de los 10 mm más enfermos



Area vaso = 9mm2
Area luminal = 4.2mm2
% volumen placa = 100-4.2/9= 53%

Métodos


IVUS Analysis was Performed by a Blinded Core Lab
(Cardialysis, Rotterdam, The Netherlands)
Selection of Region-Of-Interest
Baseline
18 months
length of the pullback ~40mm
All acquired IVUS frames were analyzed longitudinally

Métodos

- Randomización a rosiglitazona 8 mg/d o glipizida 15 mg/d
- **Metformina o insulina** podían ser añadidos a los 3 meses para buscar objetivos HbA1c ≤ 7%
- **Otros FRCV** eran tratados a juicio clínico y siguiendo recomendaciones
- **Calculo de la muestra:**
  - N>634 pacientes randomizados (412 pacientes con IVUS F-U)
  - Datos finales de aquellos pacientes con IVUS de entrada y salida cuantificable (n= **462**/672; 69%)

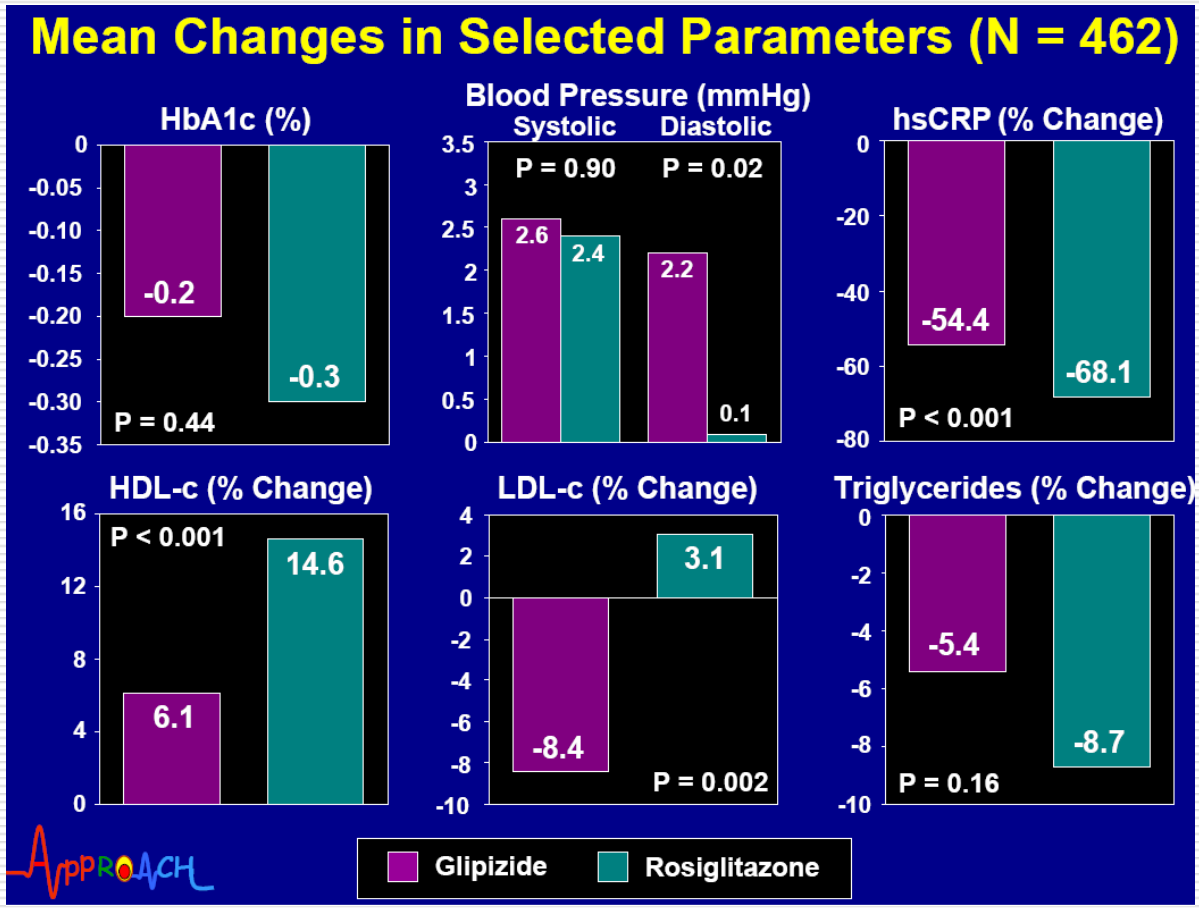
Resultados: características basales

	N = 672
Age (years)	61
Male (%)	68
BMI (kg/m^2)	30
Median diabetes duration (years)	4.8
Prior MI (%)	24
Diabetes meds 0/1/2 (%)	18/54/28

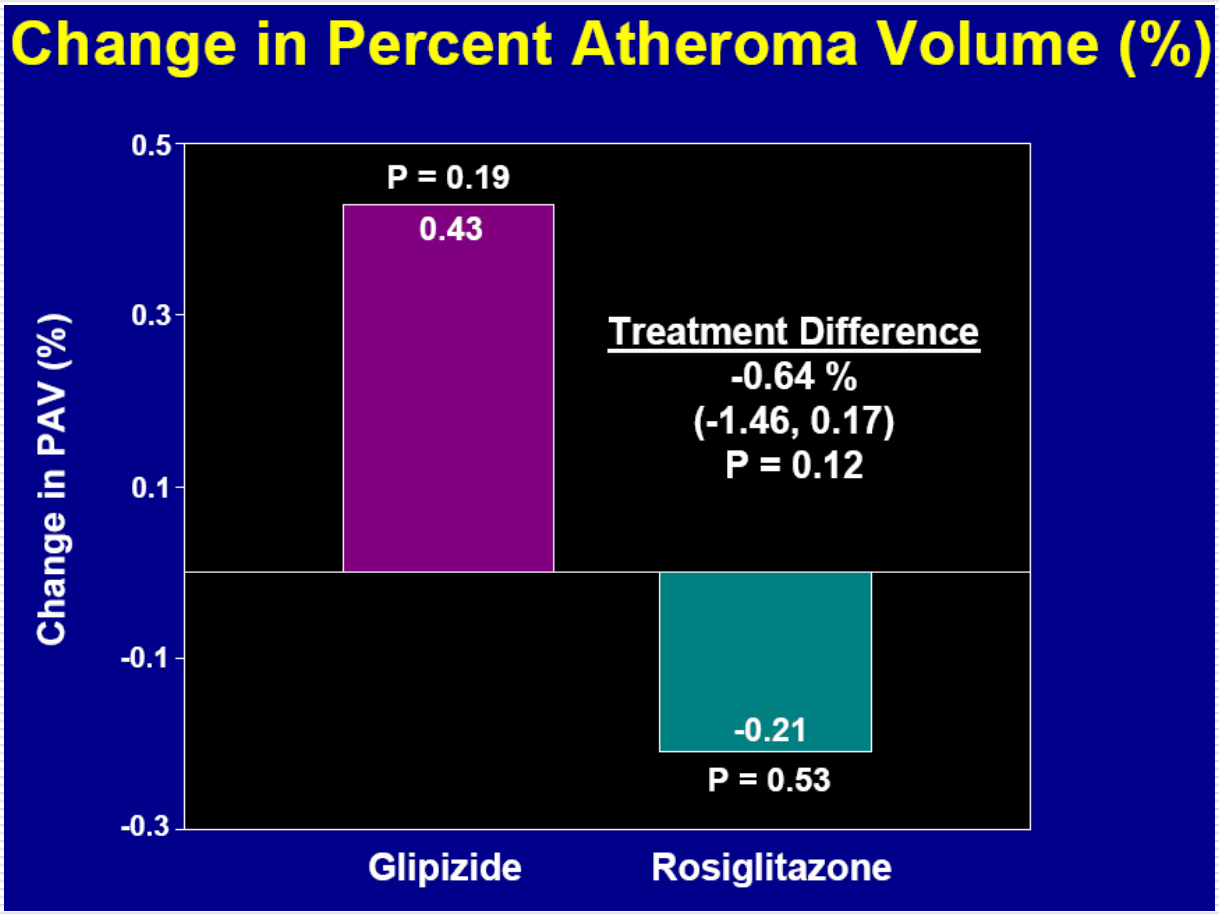
	N = 672
HbA1c (%)	7.2
LDL (mg/dL)	90
HDL (mg/dL)	43
TG (mg/dL)	161
BP (mmHg)	129*/76
hsCRP (mg/L)	5.1
Creatinine (mg/dL)	1.0*

*$P < 0.05$
BP: glipizide 131/76, rosiglitazone 128/75
Creatinine: glipizide 0.98, rosiglitazone 1.02

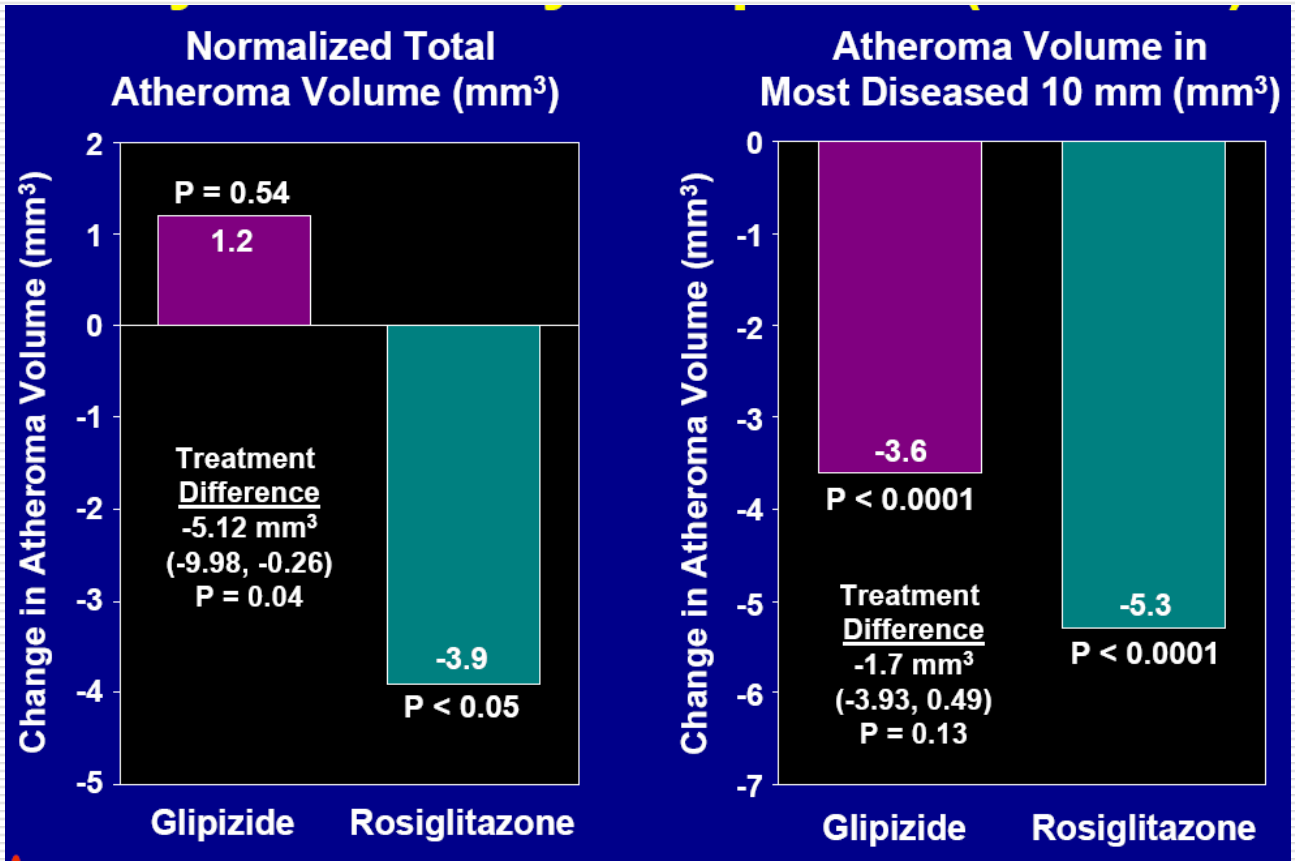
Resultados: otros parámetros



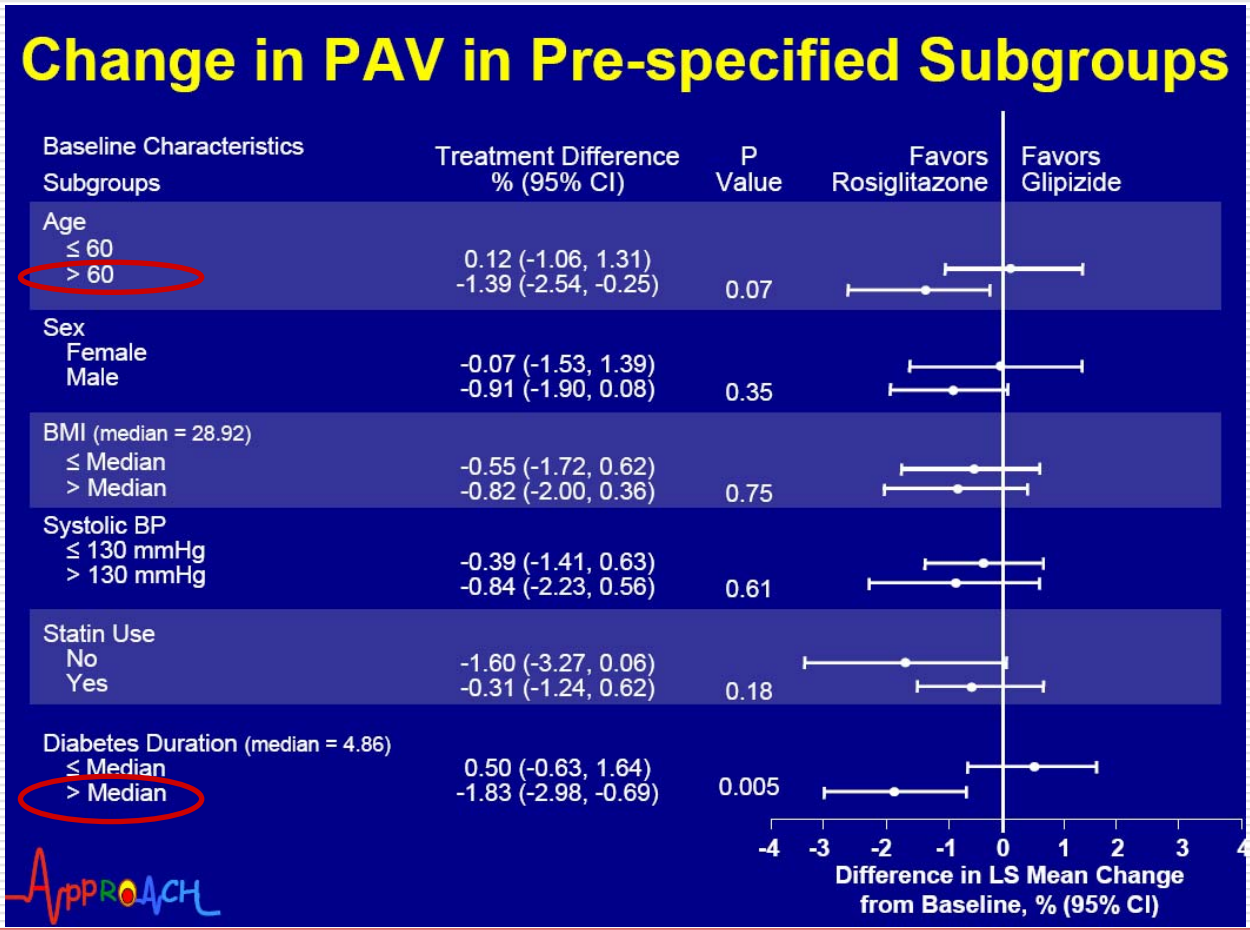
Resultados: objetivo primario



Resultados: objetivos secundarios



Resultados: subgrupos



Resultados: eventos cardiovasc.

Adjudicated Cardiovascular Events (N = 672)

Patients, n (%)	Glipizide (n = 339)	Rosiglitazone (n = 333)	P value
Composite of all-cause death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for myocardial ischemia	38 (11.2%)	39 (11.7%)	0.58
Composite of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke	10 (2.9%)	14 (4.2%)	0.31
All-cause death	7 (2.1%)	8 (2.4%)	0.72
Cardiovascular death	3 (0.9%)	4 (1.2%)	0.50
Myocardial infarction			
Non-fatal	6 (1.8%)	7 (2.1%)	0.71
Fatal	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0.89
Stroke			
Non-fatal	1 (0.3%)	5 (1.5%)	0.13
Fatal	0	0	–
Coronary revascularization	27 (8.0%)	26 (7.8%)	0.82
Hospitalization for myocardial ischemia	7 (2.1%)	11 (3.3%)	0.25
Congestive heart failure	3 (0.9%)	8 (2.4%)	0.14

Resultados

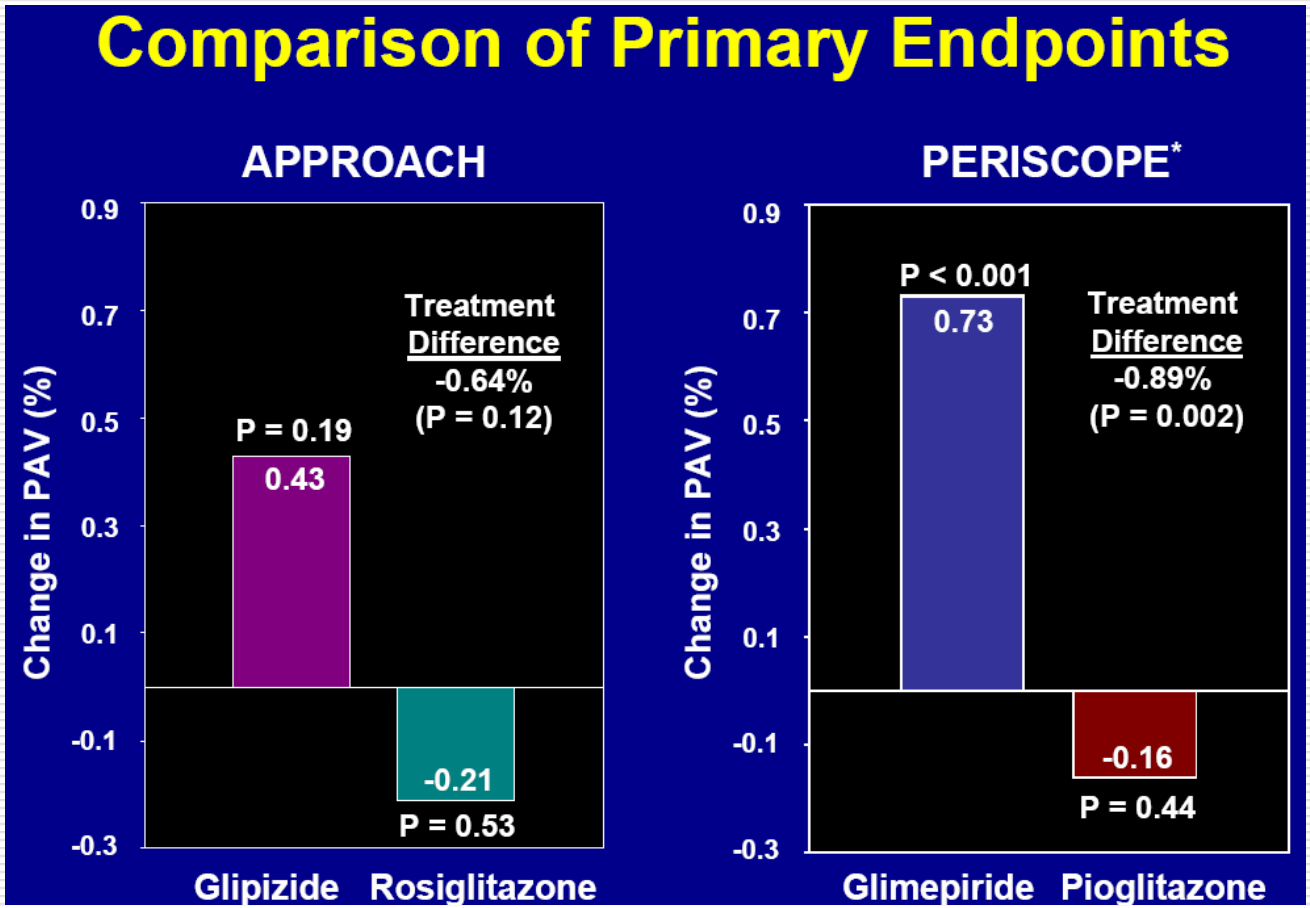
Other Adverse Events (N = 672)

Patients, n (%)	Glipizide (n = 339)	Rosiglitazone (n = 333)	P value
Bone Fracture	2 (< 1%)	6 (2%)	0.17
Peripheral Edema	24 (7%)	29 (9%)	0.48
Weight Gain, mean change from baseline	1.4 kg	2.6 kg	0.02
Hemoglobin Decrease > 3 g/dL	10 (3%)	26 (8%)	0.01
Hypoglycemia	96 (28%)	27 (8%)	< 0.0001
Severe Hypoglycemia (requiring external assistance)	3 (< 1%)	0 (0%)	0.25
Angina Pectoris	35 (10%)	31 (9%)	0.69
ALT > 3 x Upper Limit of Normal	3 (< 1%)	2 (< 1%)	1.00

Conclusiones del Approach

- **Ausencia de significación estadística** en el "% de volumen de ateroma" (p=0.12)
- Rosiglitazona mostró un efecto favorable en el volumen total de ateroma normalizado (p=0.04)
- El análisis de los **subgrupos preespecificados** muestran que la rosiglitazona puede tener un efecto antiaterosclerótico en pacientes con diabetes más avanzada.
- No hubo diferencias en **efectos cardiacos mayores**.

Resultados


Comparison of Primary Endpoints
APPROACH
PERISCOPE*
Change in PAV (%)
0.9
0.7
0.5
0.3
0.1
-0.1
-0.3
P = 0.19
0.43
Treatment
Difference
-0.64%
(P = 0.12)
-0.21
P = 0.53
Glipizide
Rosiglitazone
P < 0.001
0.73
Treatment
Difference
-0.89%
(P = 0.002)
-0.16
P = 0.44
Glimepiride
Pioglitazone

Conclusiones

- El **IVUS** es una herramienta de enorme utilidad en la **cuantificación** de la progresión y/o regresión de la **aterosclerosis.**
- La **rosiglitazona no** es un fármaco útil en la reducción de la aterosclerosis del diabético.
- La **rosiglitazona** mostró perfil de seguridad adecuado en pacientes de muy alto riesgo.

Gracias