Avances en el tratamiento de la DM

Manuel Aguilar
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Puerta del Mar
Cádiz

SEMI. Valencia, noviembre-2009

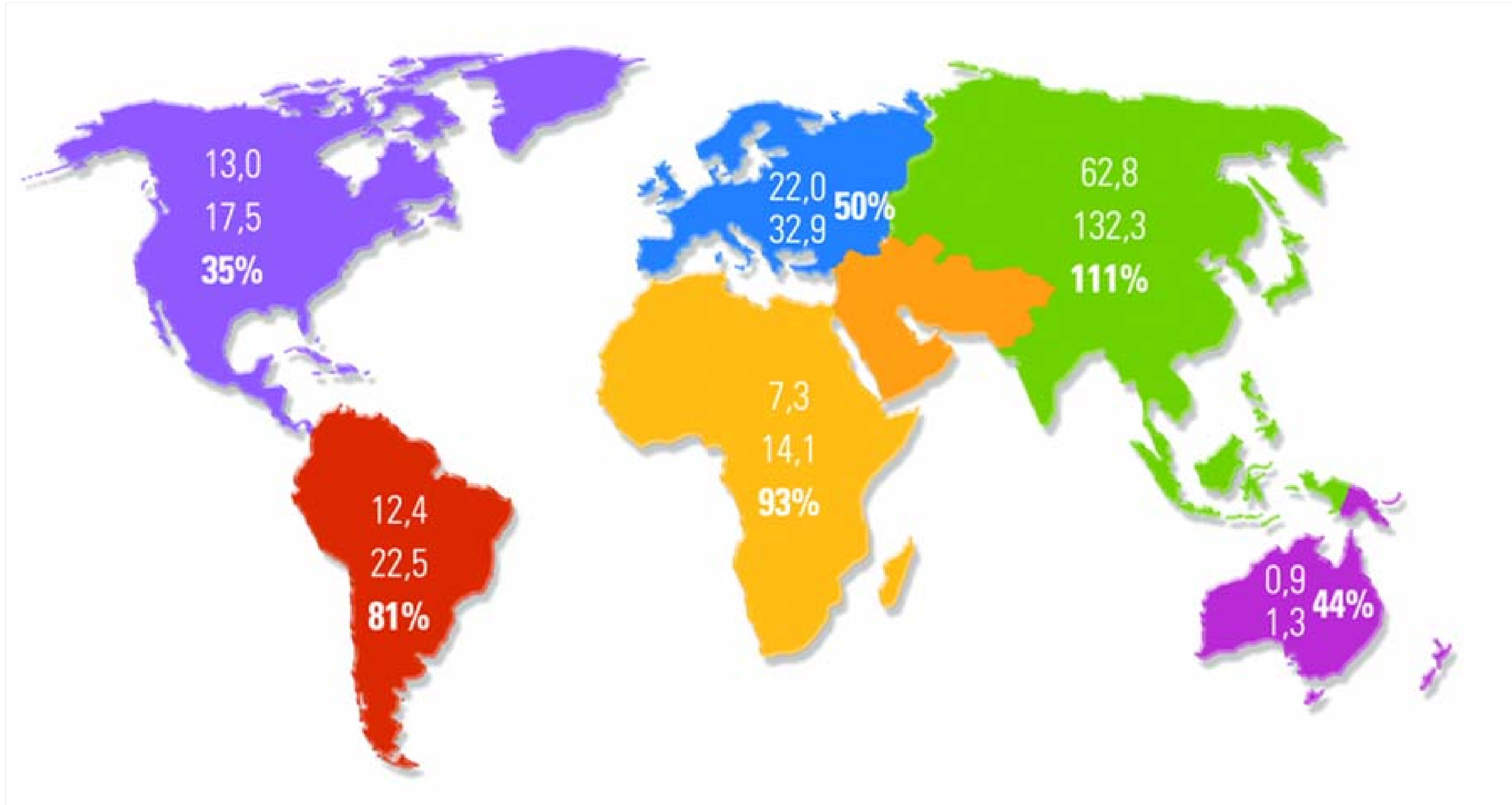
Indice

- Análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Nuevas propuestas diagnósticas
- Objetivos de control
- Propuestas terapéuticas

Indice

- Análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Nuevas propuestas diagnósticas
- Objetivos de control
- Propuestas terapéuticas

Frecuencia
Proyección Global 1995-2010 (OMS)



1995: **118 millones**
2010: **221 millones**

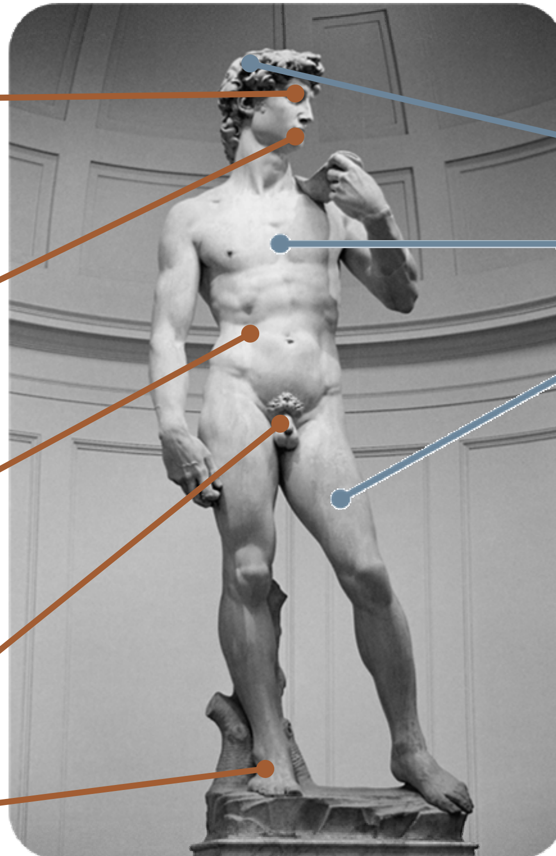
Morbilidad

Retinopatí aceguera

E. Periodontal x 2-4

Nefropatía: insuficiencia renal

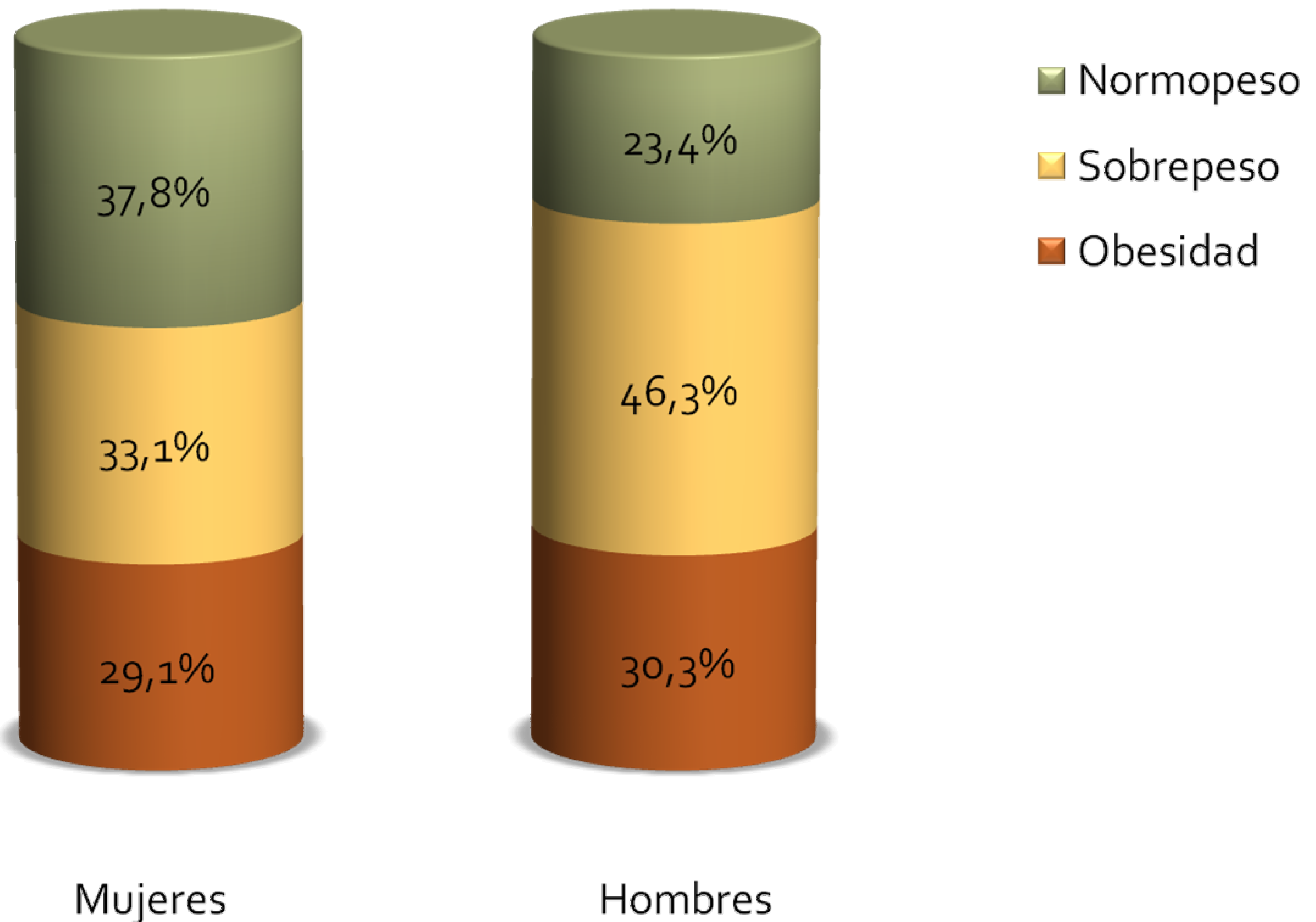
Neuropatía:
- disfunción eréctil
- amputación



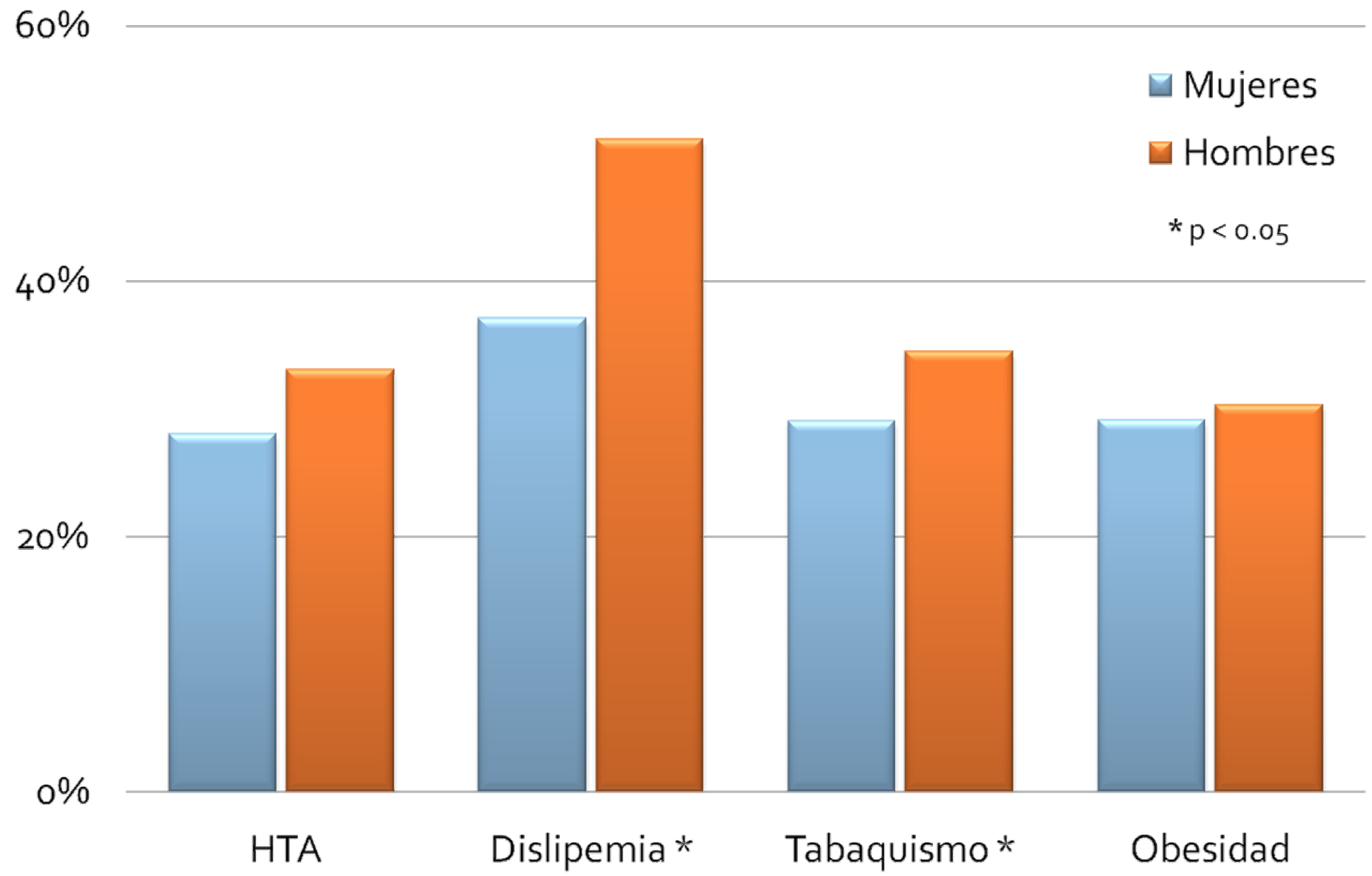
E. cardiovascular: x 2-4
- Ictus
- Enfermedad coronaria
- Arteriopatía

Costes x 2-4

Distribución del IMC
Población andaluza 20-75 años. Estudio DRECA 2 (2008)



Prevalencia de FRV
Población andaluza 20-75 años. Estudio DRECA 2 (2008)



Prevalencia
Estimación en población general (2007)

	Población 2007	Diabetes conocida				Diabetes no conocida (estimado 20%)		Total	
		Tratada con fármacos		Sin fármacos (estimado 15%)					
		%	n	%	n	%	n	%	n
ALMERÍA	645.604	5,13%	33.103	0,77%	4.965	1,18%	7.614	7,08%	45.682
CÁDIZ	1.206.450	6,32%	76.210	0,95%	11.431	1,45%	17.528	8,72%	105.169
CÓRDOBA	791.533	6,05%	47.850	0,91%	7.178	1,39%	11.006	8,34%	66.034
GRANADA	882.696	5,45%	48.144	0,82%	7.222	1,25%	11.073	7,53%	66.439
HUELVA	497.061	5,87%	29.159	0,88%	4.374	1,35%	6.707	8,10%	40.240
JAÉN	663.172	5,79%	38.412	0,87%	5.762	1,33%	8.835	7,99%	53.008
MÁLAGA	1.514.082	5,38%	81.384	0,81%	12.208	1,24%	18.718	7,42%	112.310
SEVILLA	1.838.801	6,06%	111.405	0,91%	16.711	1,39%	25.623	8,36%	153.739
Andalucía	**8.039.399**	**5,79%**	**465.540**	**0,87%**	**69.831**	**1,33%**	**107.074**	**7,99%**	**642.445**

Tratamiento con fármacos: 5,8%

+

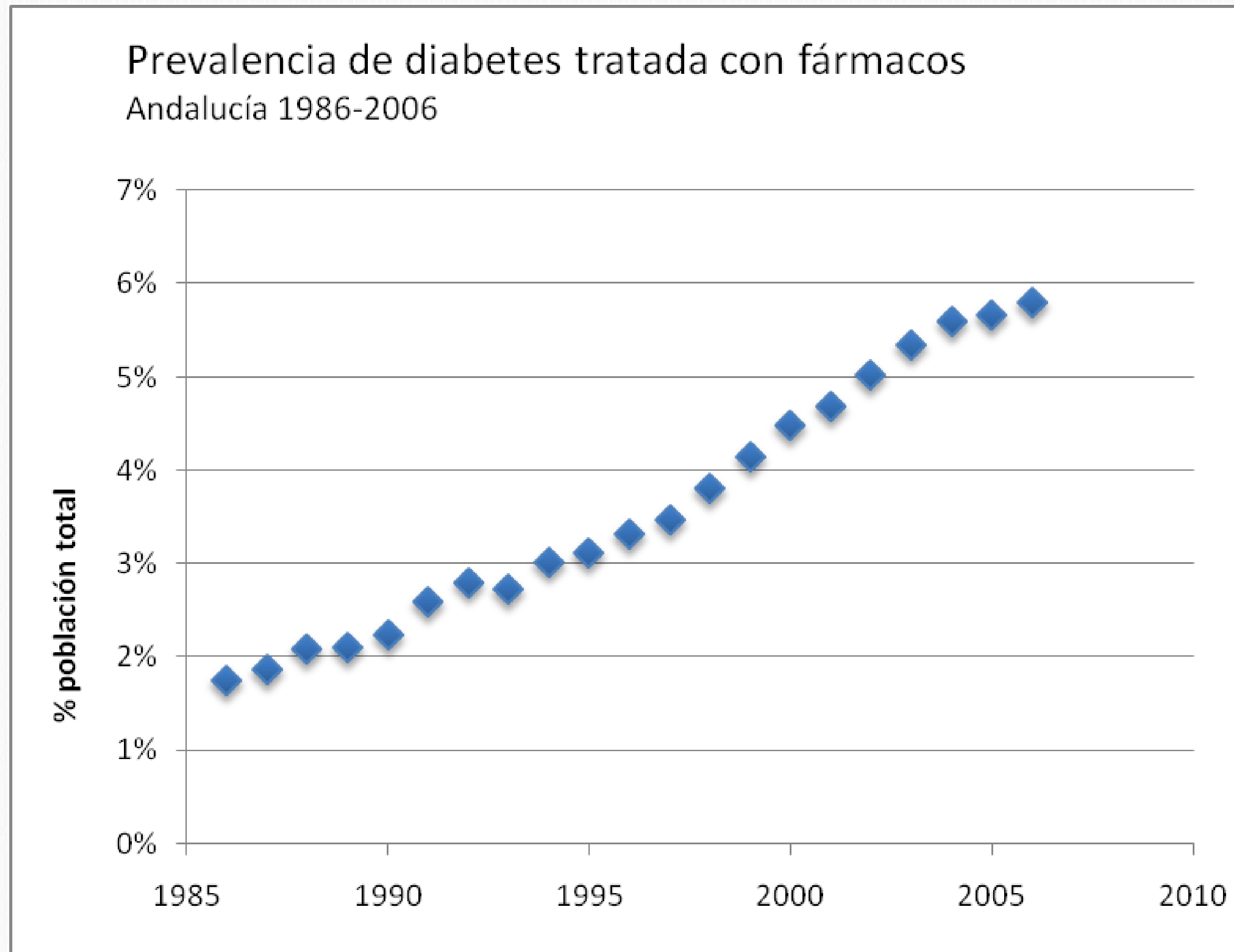
Sin fármacos: 0,9%

+

No conocida: 1,3%

8%

DIABETES TRATADA CON FÁRMACOS TENDENCIA 1986-2006

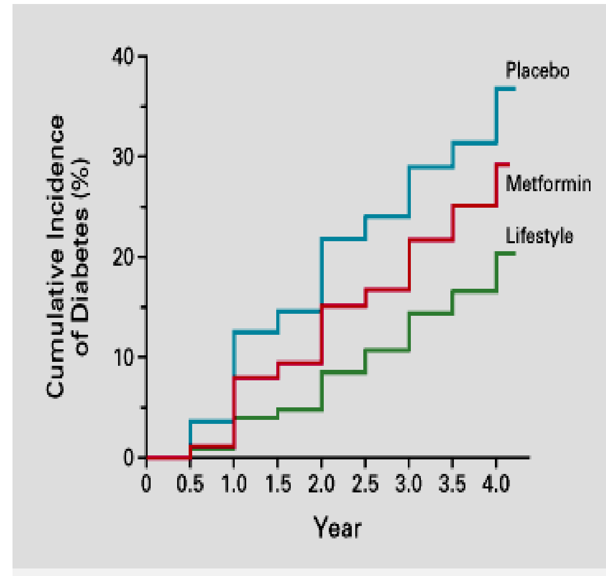


Indice

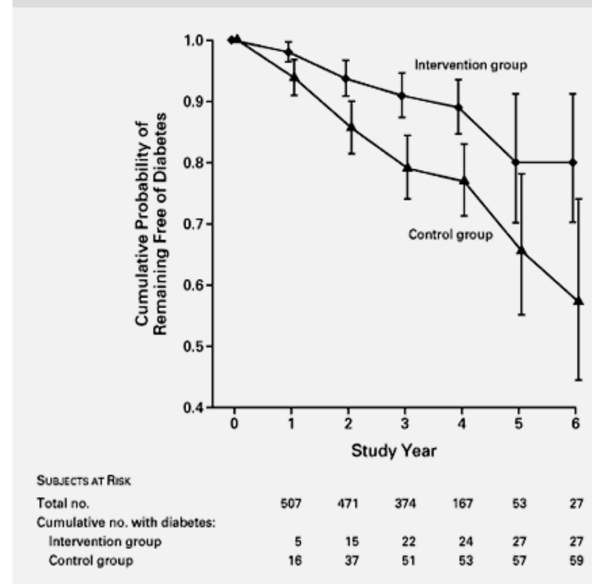
- Análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Nuevas propuestas diagnósticas
- Objetivos de control
- Propuestas terapéuticas

Diabetes Prevention Program Research Group
Finnish Diabetes Prevention

Estudio: DPP
N=3234 IGT/IFG
Duración: 3 años
Reduccion DM (%)
Lifestyle/Metf: 58/31
NNT/año: 21/42

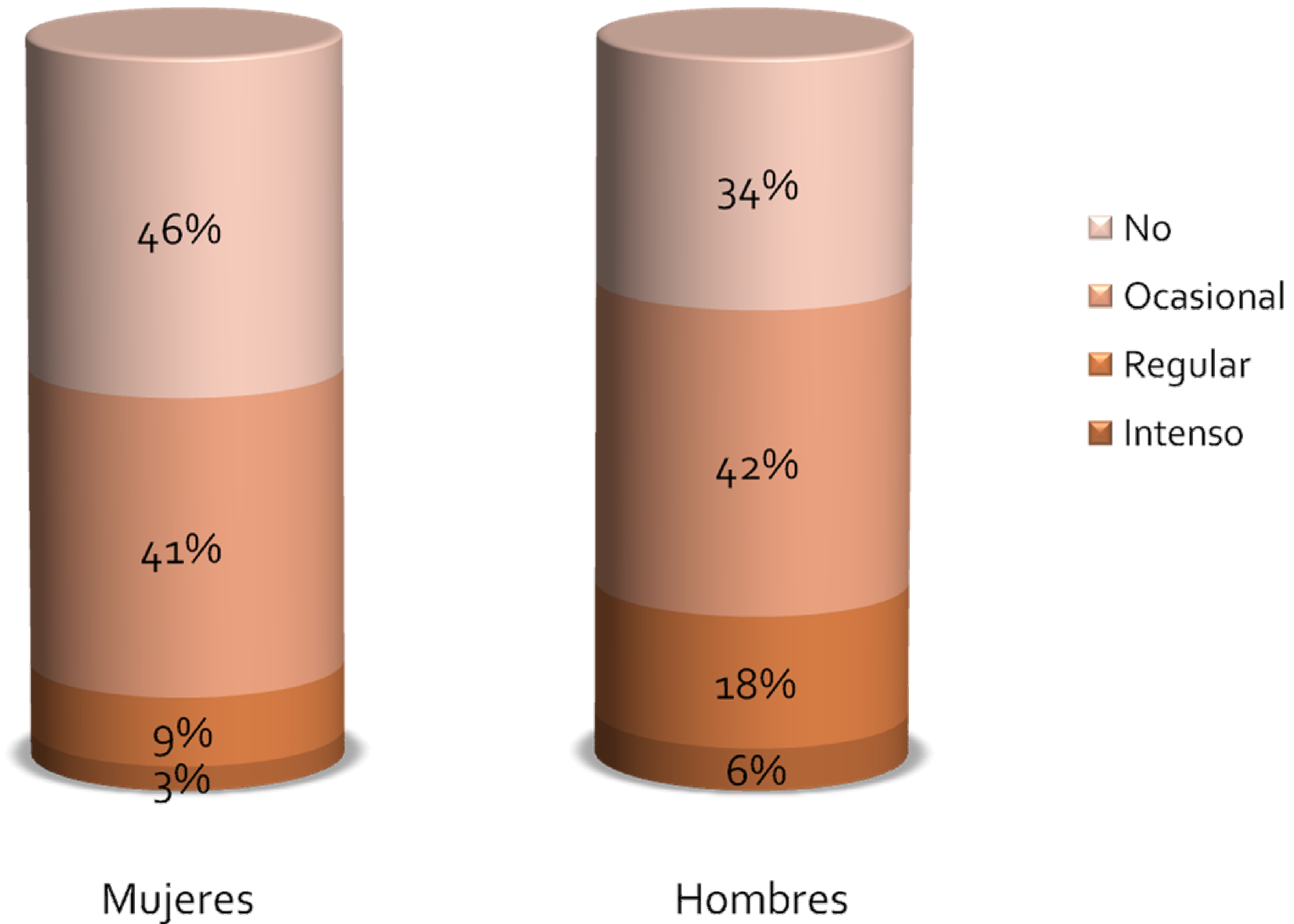


Estudio: DPS
N=522 IGT
Duración: 3.2 años
Reduccion DM: 58%
NNT/año: 22



NEJM 2002;346: 393

Actividad física en el tiempo libre
Población andaluza 20-75 años. Estudio DRECA 2 (2008)



Adherencia a la dieta mediterránea según grupos de edad

Edad	N	%	Grado de adherencia	
< 30 años	467	20,9	8,5	8,3-8,7
30-44	719	32,2	9,3	9,1-9,5
45-59	577	25,9	9,8	9,6-
≥ 60 años	468	21,0	9,9	9,7-

10,1

Valor 0-14

DRECA 2

Indice

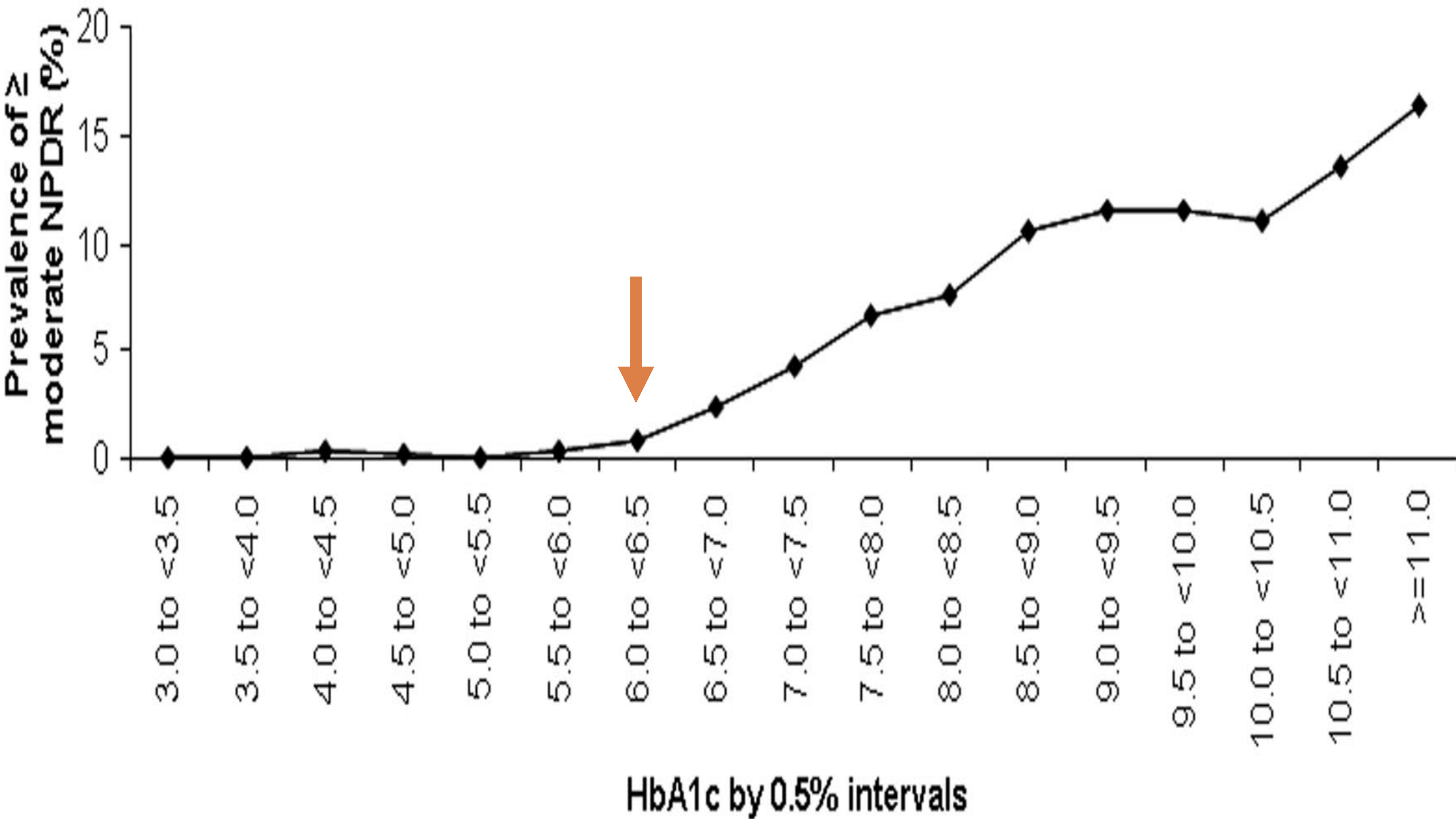
- Análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Nuevas propuestas diagnósticas
- Objetivos de control
- Propuestas terapéuticas

Diagnostico de diabetes

	Glucemia Basal (mg/dl)	*Glucemia casual (mg/dl)*	*Sobrecarga Oral Glucosa (mg/dl)*
DM	**≥126**	**≥200**	**≥200**
GAA	**110-125**		
ITG			**140-199**
Normal	**<110**		**<140**

ADA, OMS1997

Prevalence of retinopathy in participants aged 20–79 years



HbA1c

- Expresa mejor el valor glucémico medio y el riesgo de complicaciones específicas
- Más factible de estandarizar a valores reconocidos de DCCT/UKPDS
- Menor variabilidad biológica y mejor valor preanalítico
- No requiere ayunas ni tiempos seriados
- No se afecta por cambios agudos de los niveles de glucosa
- Comúnmente utilizado para iniciar y continuar el tratamiento farmacológico.

HbA1c≥6,5%

Indice

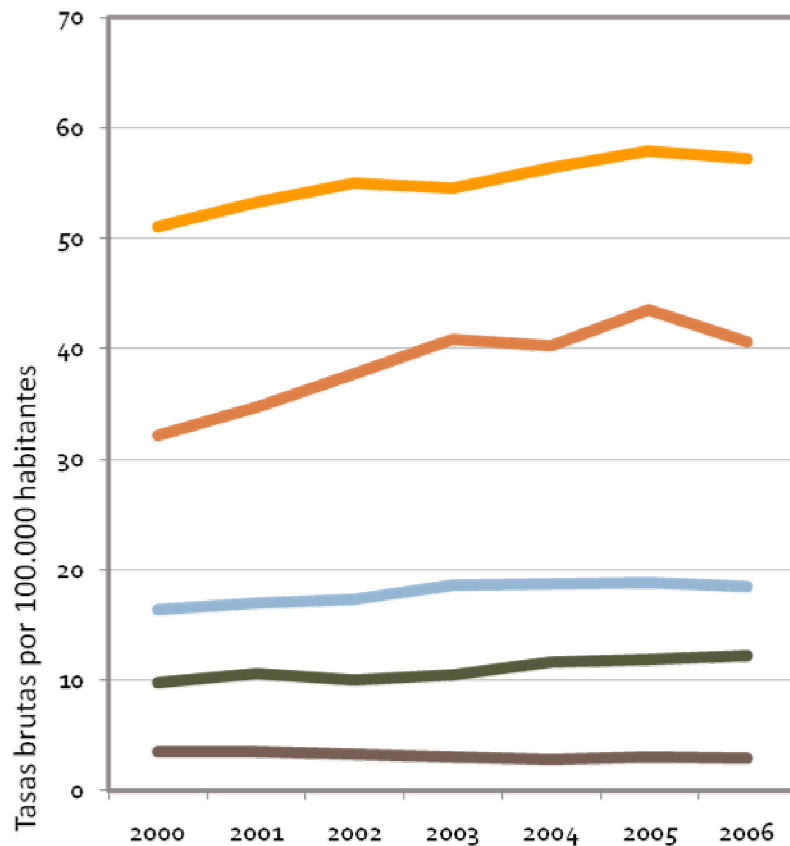
- Análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Nuevas propuestas diagnósticas
- Complicaciones: Objetivos de control
- Propuestas terapéuticas

Altas hospitalarias con diagnóstico de Diabetes, 2000-2008

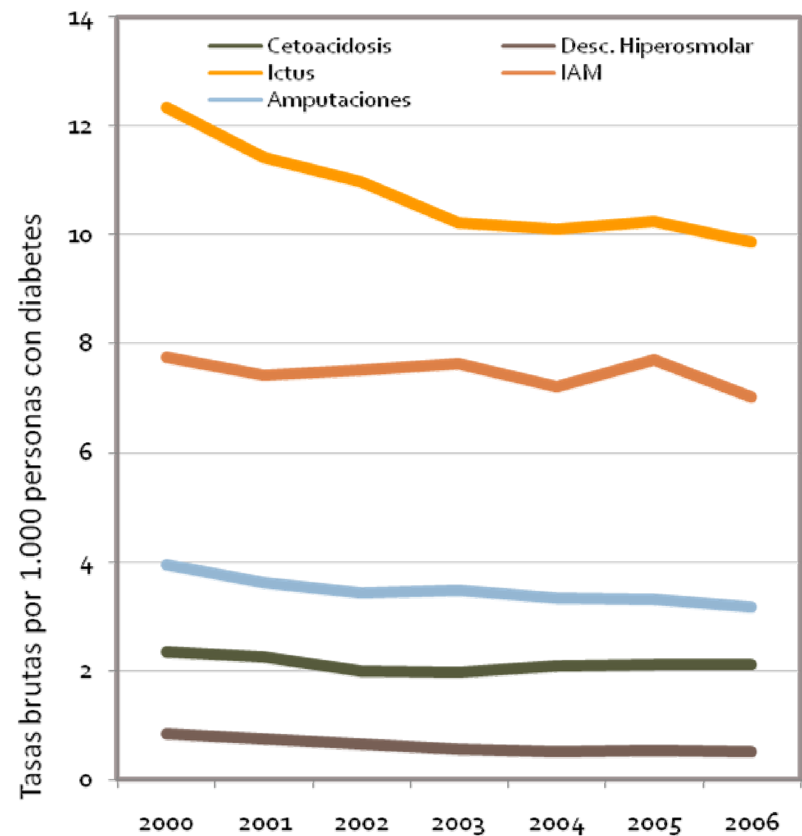
Año	Ingresos DM	Estancias	Est. media	Exitus	% Exitus / ingreso	Pacientes distintos DM	Ingresos por Paciente	Total ingresos	% Ingresos DM
2000	57402	649599	11,32	4389	7,65	44202	1,30	576922	**9,95%**
2001	58704	672584	11,46	4648	7,92	45001	1,30	549351	**10,69%**
2002	61553	703817	11,43	4979	8,09	47728	1,29	557626	**11,04%**
2003	65419	737970	11,28	5451	8,33	50674	1,29	566620	**11,55%**
2004	68879	744485	10,81	5499	7,98	52996	1,30	570456	**12,07%**
2005	72727	785740	10,80	6391	8,79	56071	1,30	565188	**12,87%**
2006	74623	788987	10,57	6004	8,05	56896	1,31	569530	**13,10%**
2007	80154	842819	10,51	6971	8,70	58938	1,36	567632	**14,12%**
2008	**82945**	849746	**10,24**	7195	8,67	60381	**1,37**	570554	**14,54%**
Hombres									
2008	44138	455379	10,32	3804	8,62	31376	1,41	249169	17,71%
Mujeres									
2008	38799	394281	10,16	3391	8,74	28998	1,34	321338	12,07%

Ingresos por complicaciones hospitalarias

Tasas por **población general**



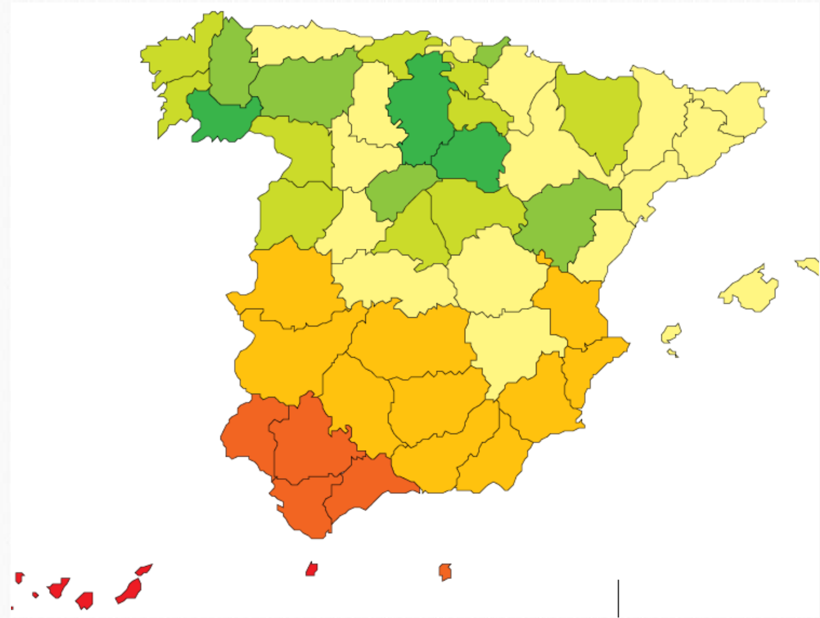
Tasas por **población con diabetes**



MORTALIDAD POR DIABETES EN ESPAÑA, 1978-1992

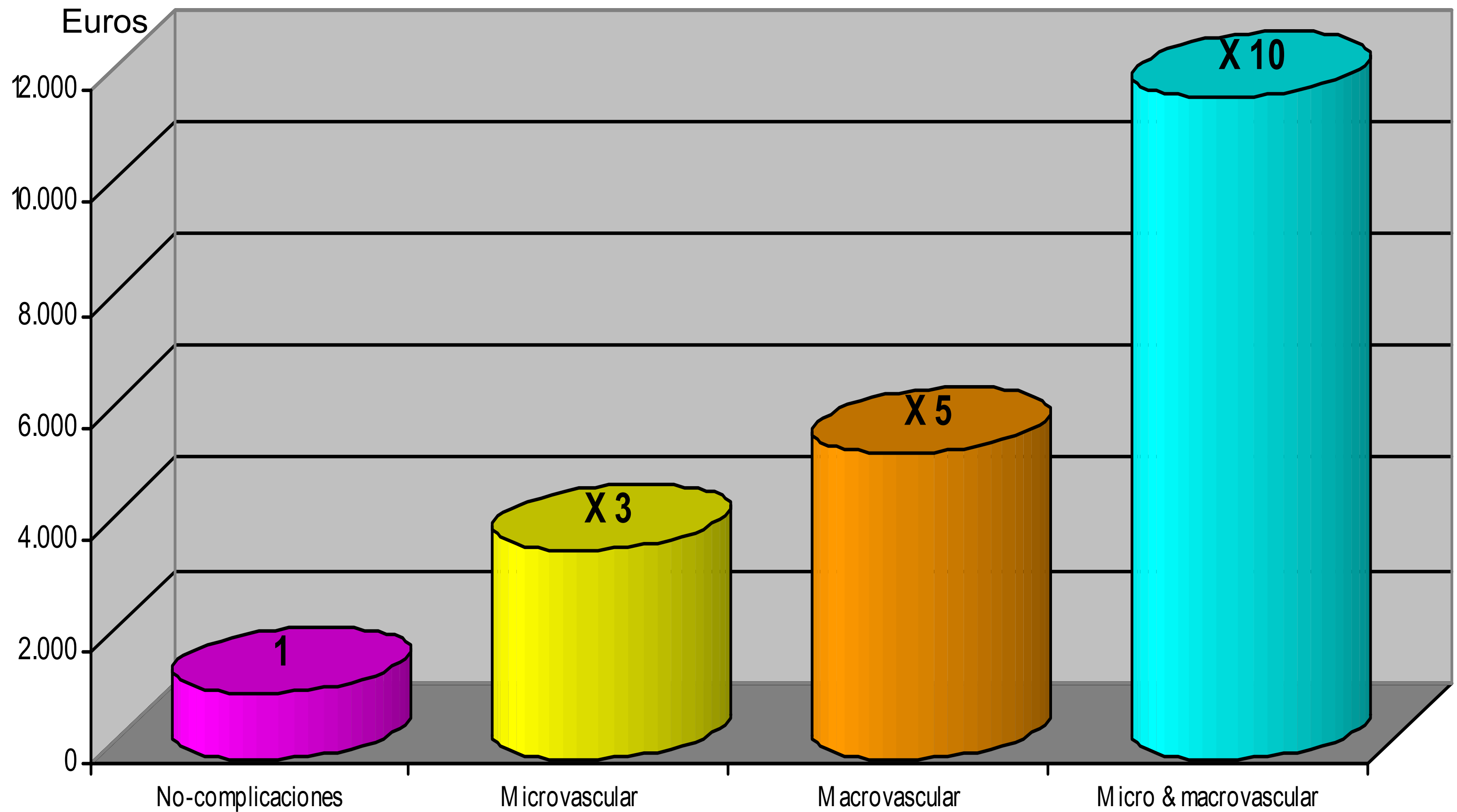
Hombres

Mujeres



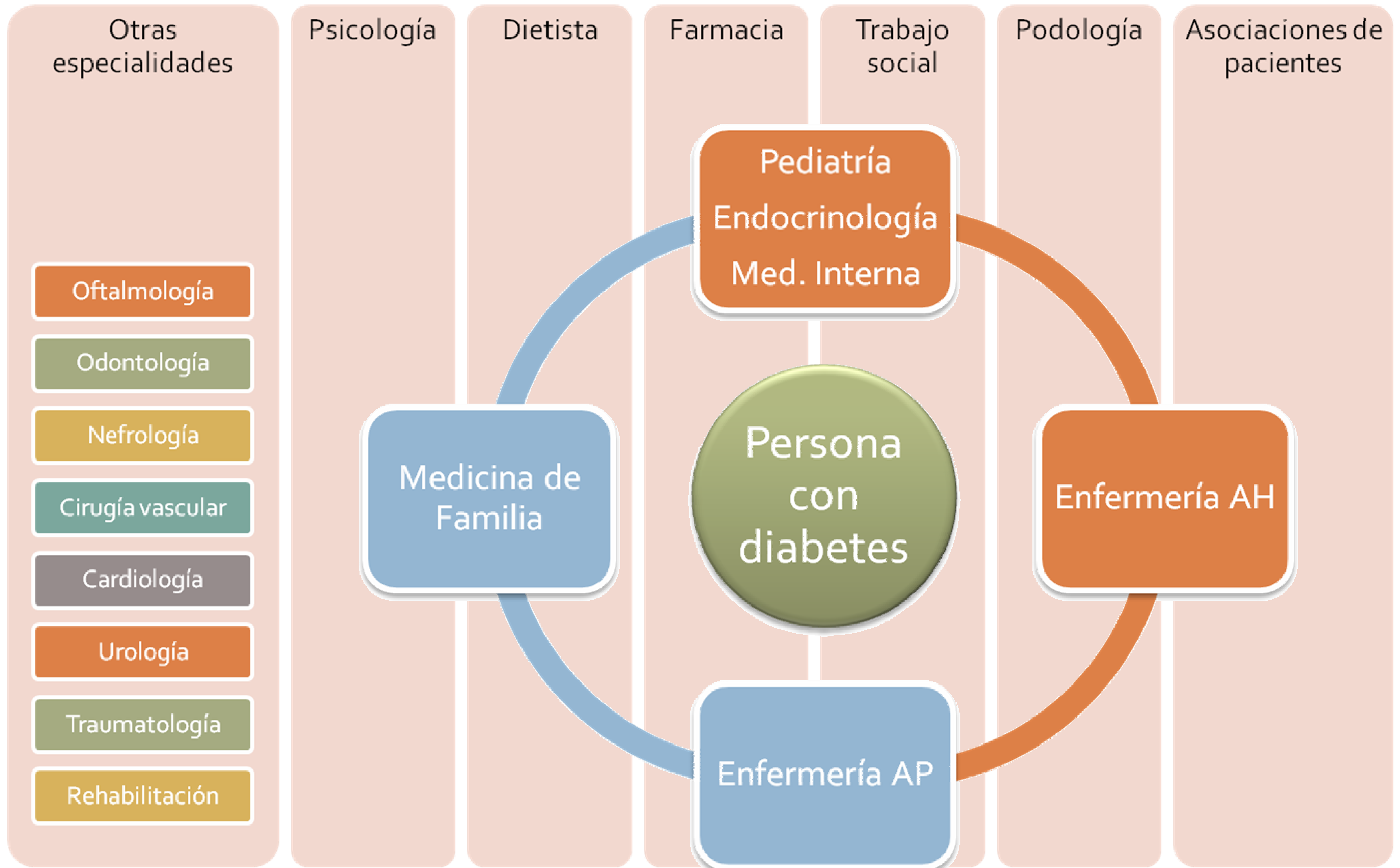
Tasas ajustadas por 100.000 habitantes
Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978-1992

DM COMPLICACIONES Y COSTES



F Carral et al. Av Diabetol 2005;21:52-57

Gestión del PAI
Modelo de atención compartida en diabetes

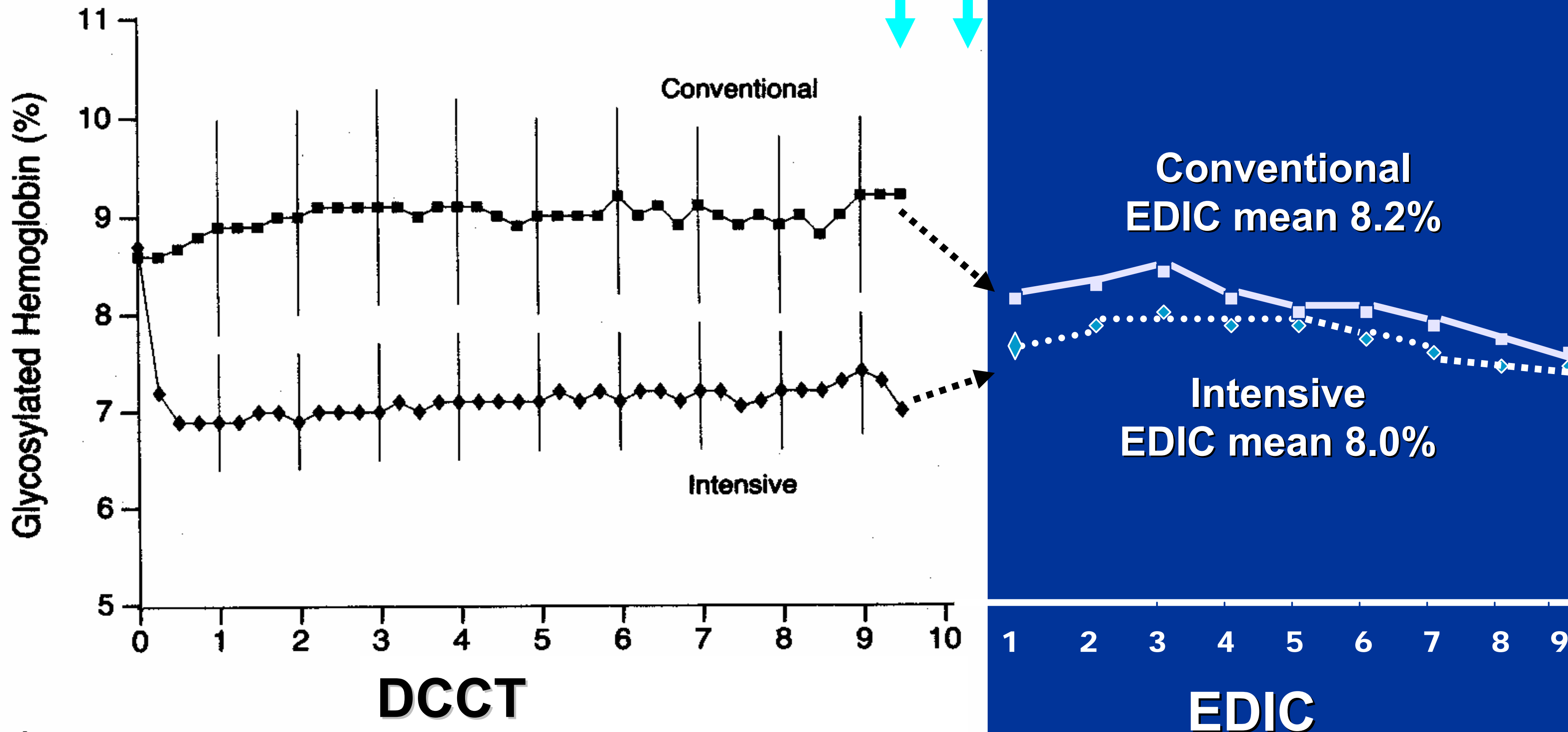


Terapia intensiva:
Reducción de la incidencia de complicaciones

	DCCT	Kumamoto	UKPDS
HbA1c	9 → 7.2%	9 → 7%	7.9 → 7%
Retinopatía	63%	69%	17-21%
Nefropatía	54%	70%	24-33%
Neuropatía	60%	Mejoría	-
ECV	-	-	16% (ns)

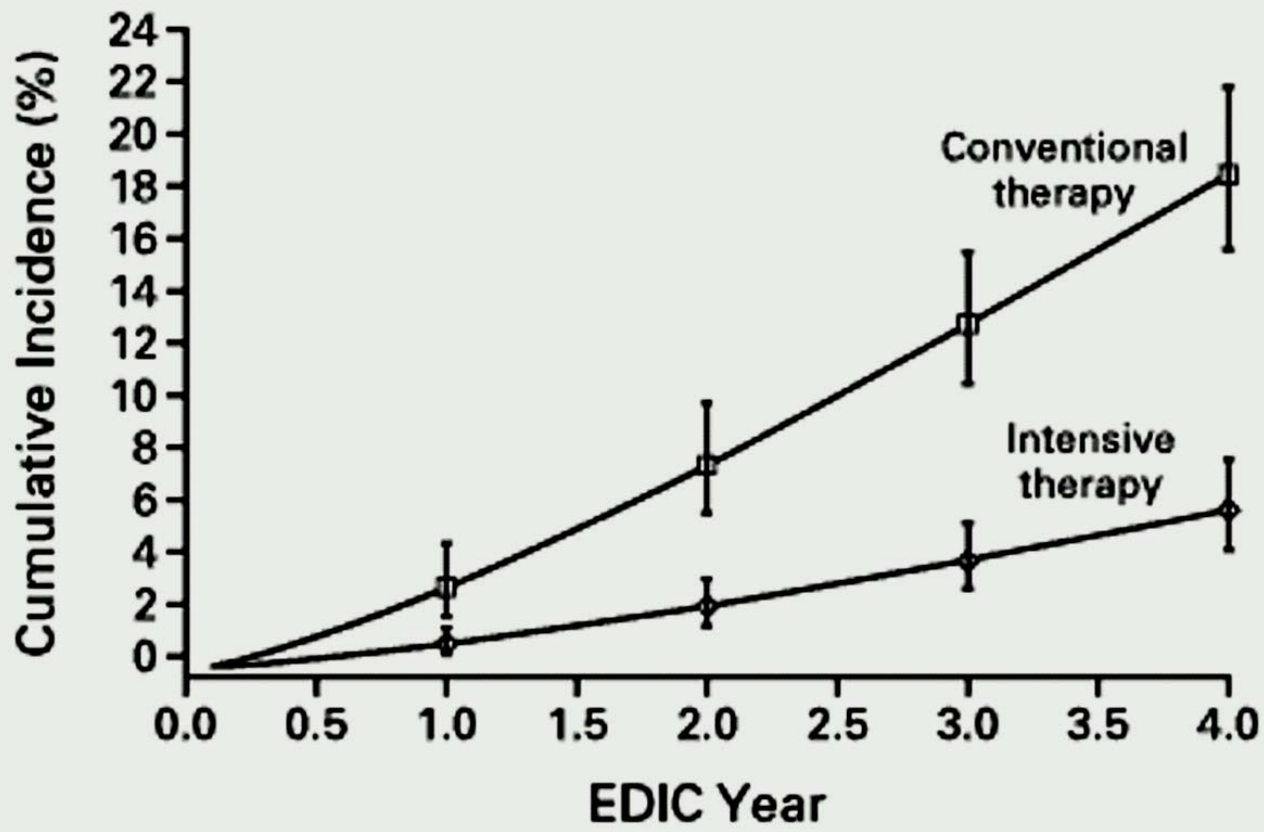
DCCT/EDIC

Metabolic Results



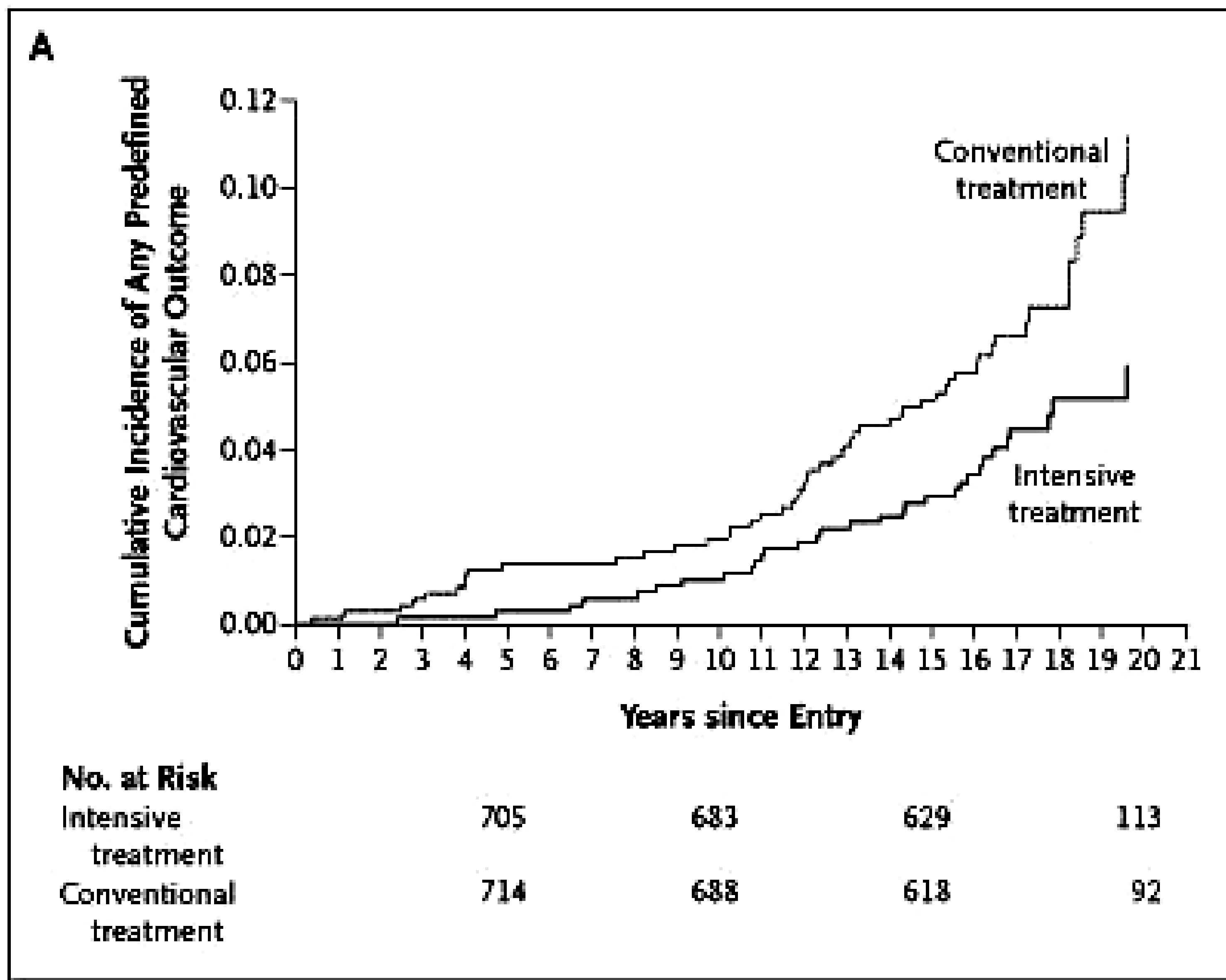
Study Year

DCCT/EDIC Study Research Group, *NEJM* 2005



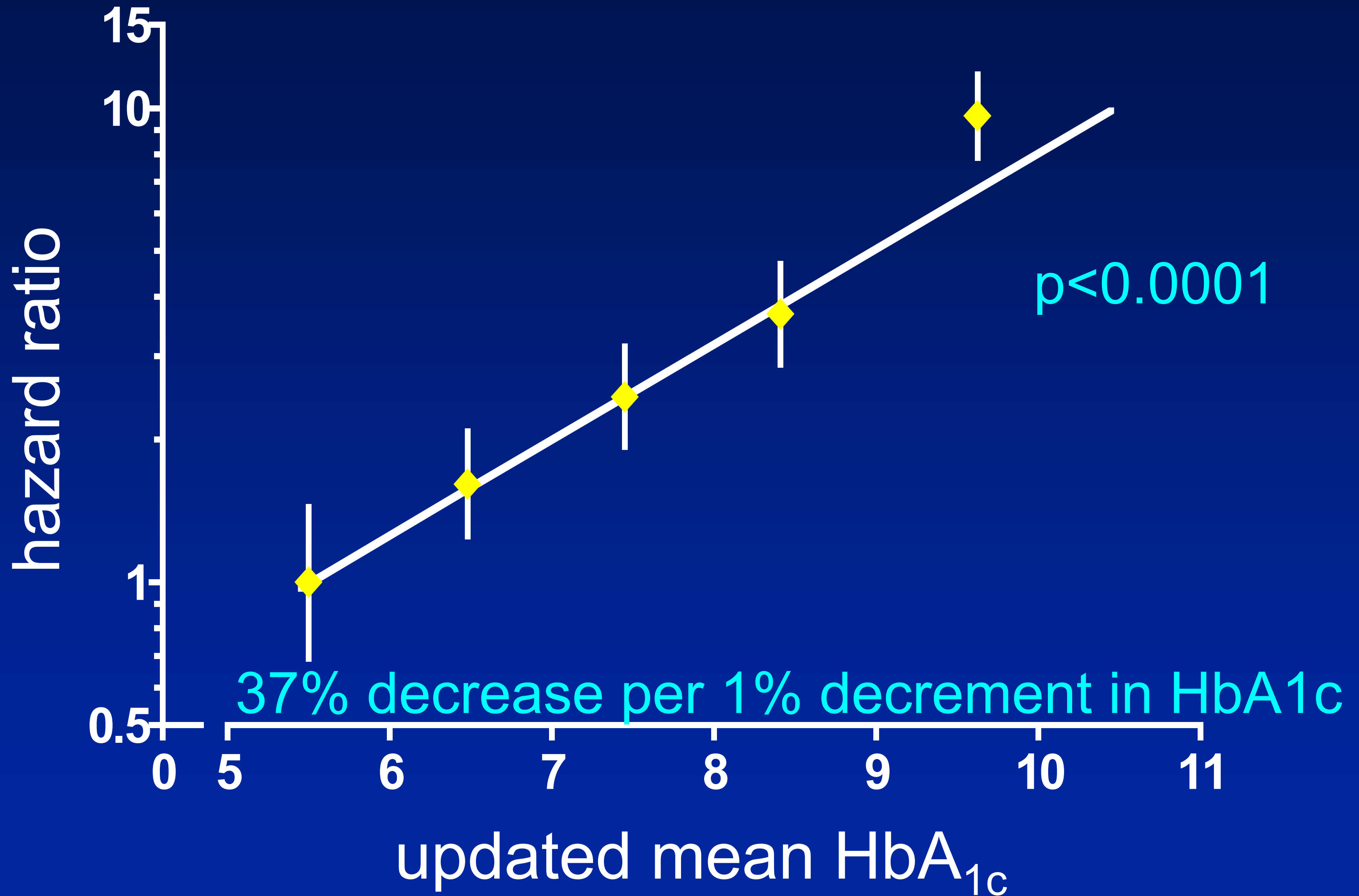
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

DCCT/EDIC: Cumulative Incidence of Cardiovascular Disease Outcomes



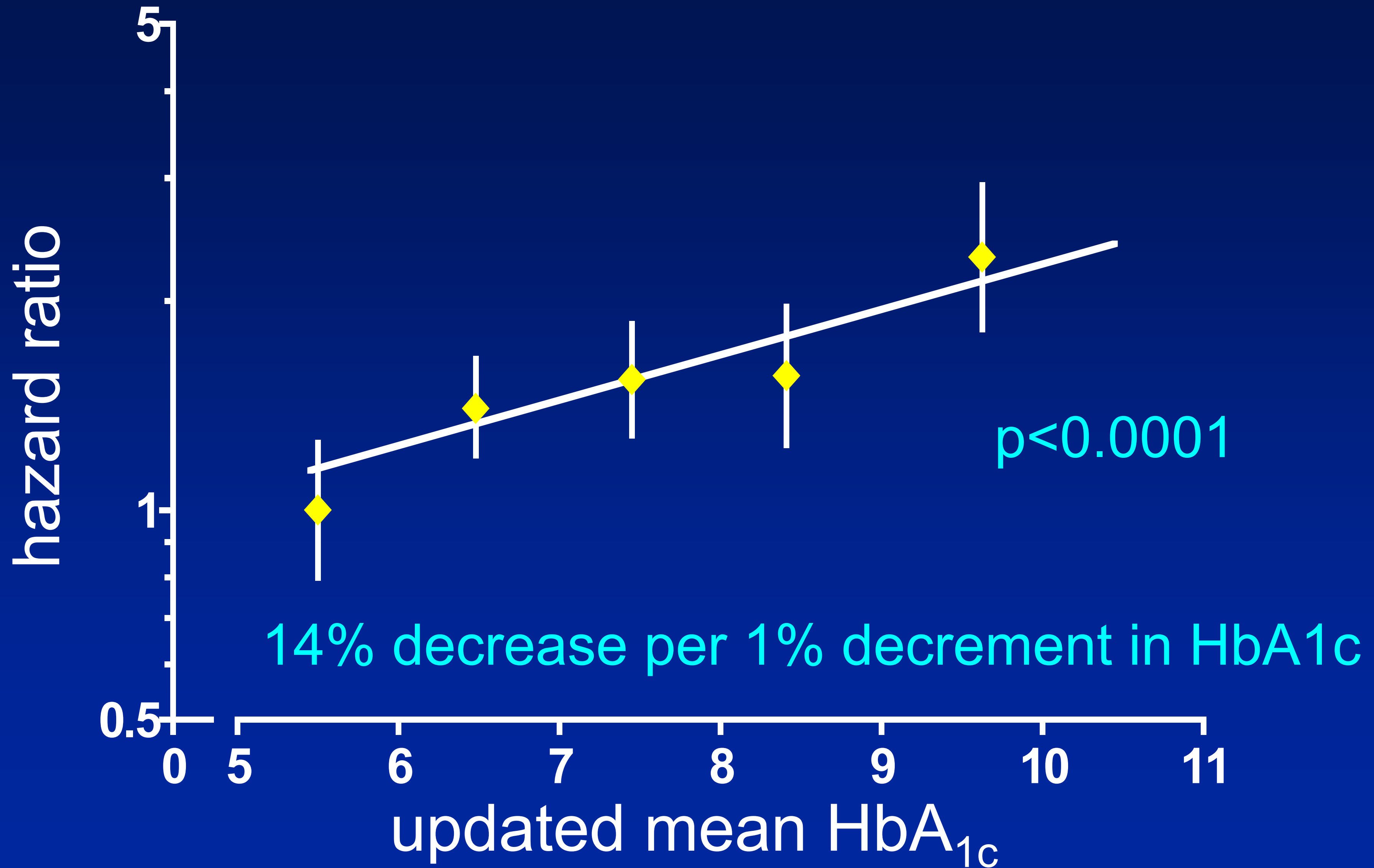
Microvascular disease

UKPDS 1997-2007



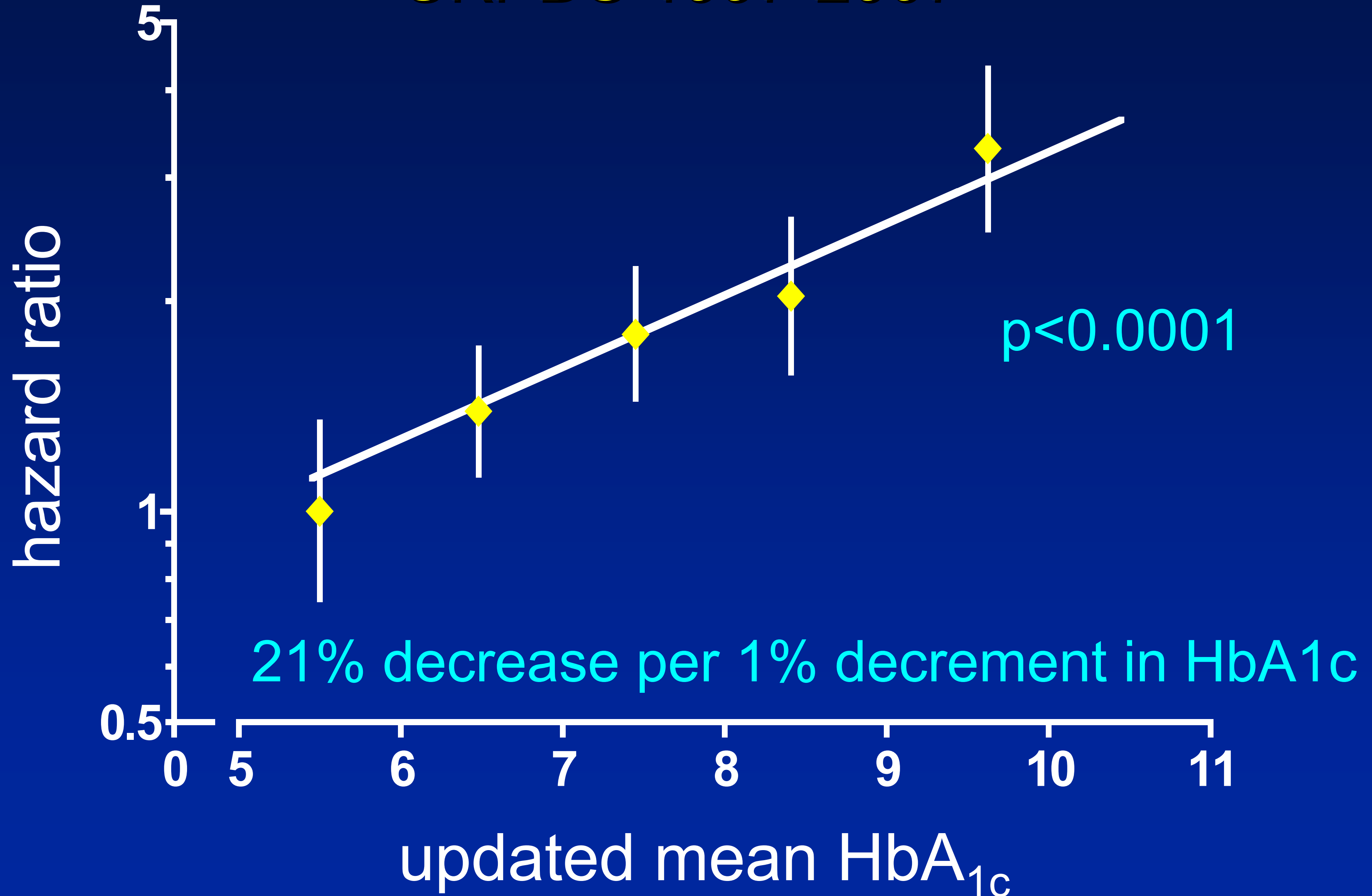
Myocardial infarction

UKPDS 1997-2007

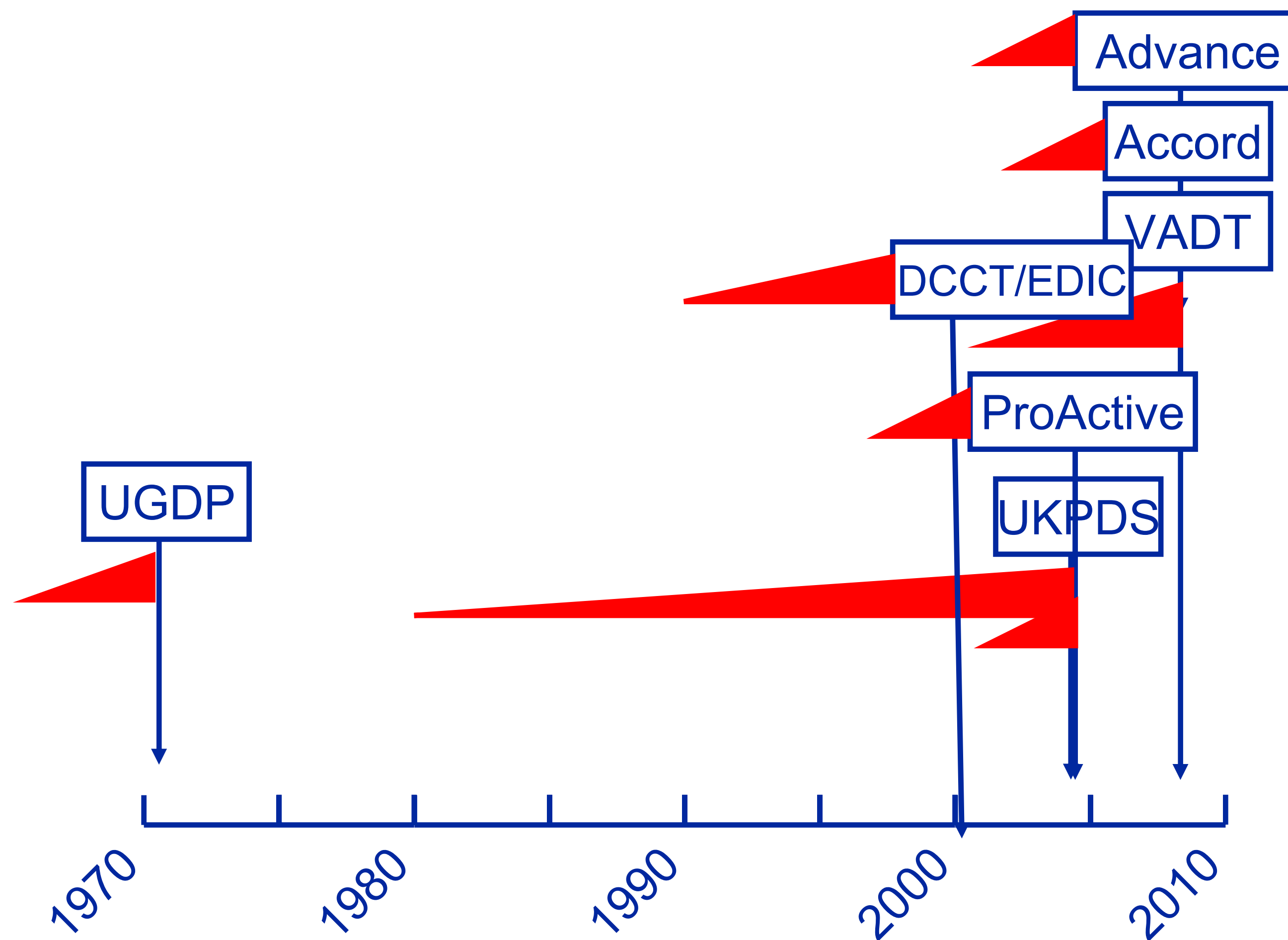


Diabetes related deaths

UKPDS 1997-2007



Glucemia y complicaciones en DM



Glucose control and cardiovascular outcomes

DIAMICRON MR

UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT
33,000 participantes

Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials

Kausik K Ray, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, Shanelle Wijesuriya*, Rupa Sivakumaran*, Sarah Nethercott*, David Preiss, Sebhat Erqou, Naveed Sattar*

Summary

Background Whether intensive control of glucose reduces macrovascular events and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus is unclear. We undertook a meta-analysis of randomised controlled trials to determine whether intensive treatment is beneficial.

Lancet 2009; 373: 1765–72

See **Editorial** page 1735

See **Comment** page 1737

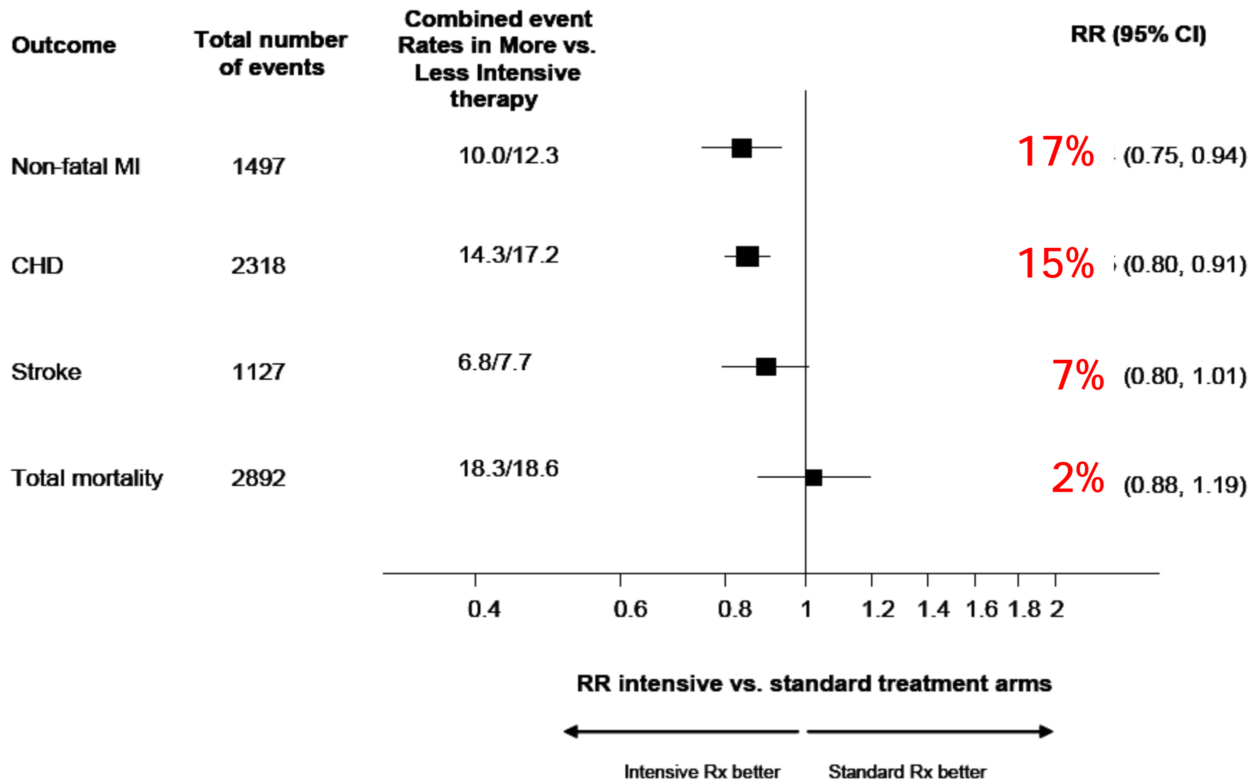
KK Ray, *Lancet* 2009;373:1765-72

2 to 4 tablets* at breakfast

DIAMICRON MR

Glucose control and cardiovascular outcomes

Efectos sobre los eventos clínicos



2 to 4 tablets* at breakfast

KK Ray, *Lancet* 2009;373:1765-72

DIAMICRON® MR

Meta-análisis CONTROL

- Beneficio global sobre los eventos macrovasculares

	Reducción del Riesgo	
➢ Eventos cardiovasculares mayores	9%	(0.84-0.99)
➢ Ictus	4%	(0.83-1.10)
➢ Infarto de Miocardio	15%	(0.76-0.94)

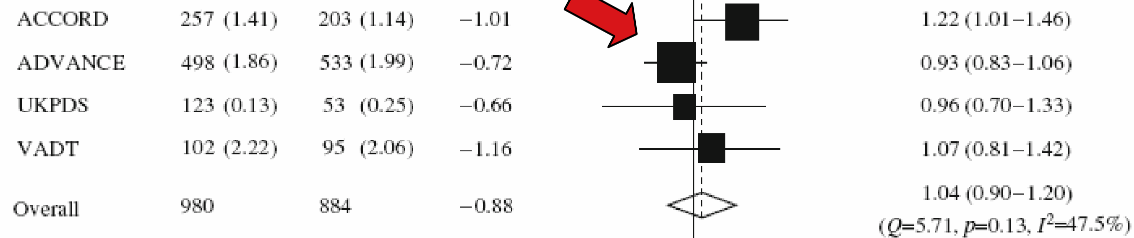
Turnbull FM. *Diabetologia*. 2009 Aug 5

2 to 4 tablets* at breakfast

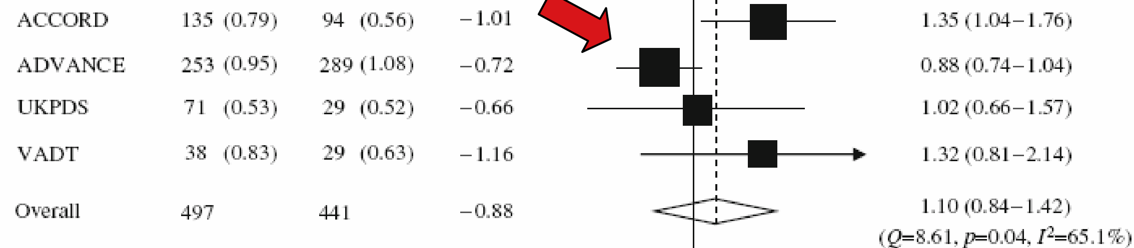
DIAMICRON®MR

Meta-análisis CONTROL

Mortalidad total



Mortalidad Cardiovascular



Turnbull FM. *Diabetologia*. 2009 Aug 5

2 to 4 tablets*
at breakfast

DIAMICRON® MR

Meta-análisis CONTROL

- HIPOGLUCEMIAS GRAVES (HR)
  - ADVANCE 1.86 ACCORD 3.07

Trial	More-intensive		Less-intensive		ΔHbA$_{1c}$ (%)	HR (95% CI)
	No. at risk	No. of events	No. at risk	No of events		
ACCORD	5,128	538	5,123	179	−1.01	3.07 (2.59–3.63)
ADVANCE	5,571	150	5,569	81	−0.72	1.86 (1.42–2.44)
UKPDS[a]	2,729	194	1,138	23	−0.66	3.01 (1.75–5.16)
VADT	892	189	899	89	−1.16	2.30 (1.79–2.96)
Overall	14,320	1,071	12,729	372	−0.88	2.48 (1.91–3.21)
						(Q=10.74 [p=0.01], I^2=72.1%)

Heterogeneidad entre los ensayos (p=0.01)

Turnbull FM. *Diabetologia*. 2009 Aug 5

2 to 4 tablets*
at breakfast

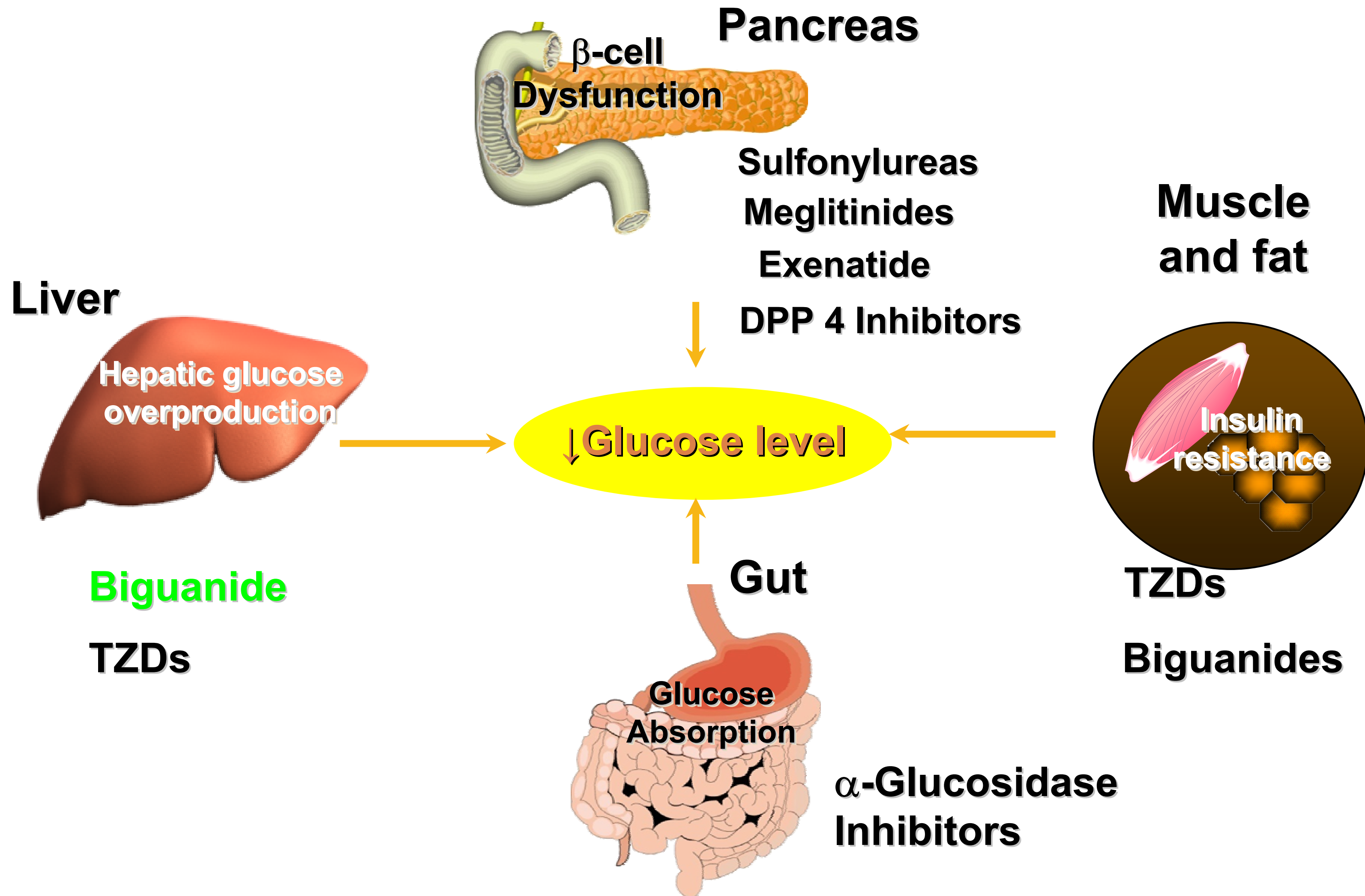
Recomendaciones Actuales: Objetivo HbA_{1c}

- **HbA_{1c}<7%** (ADA/EASD)
- **HbA_{1c} ≤ 6.5%** (IDF, AACE, NICE)

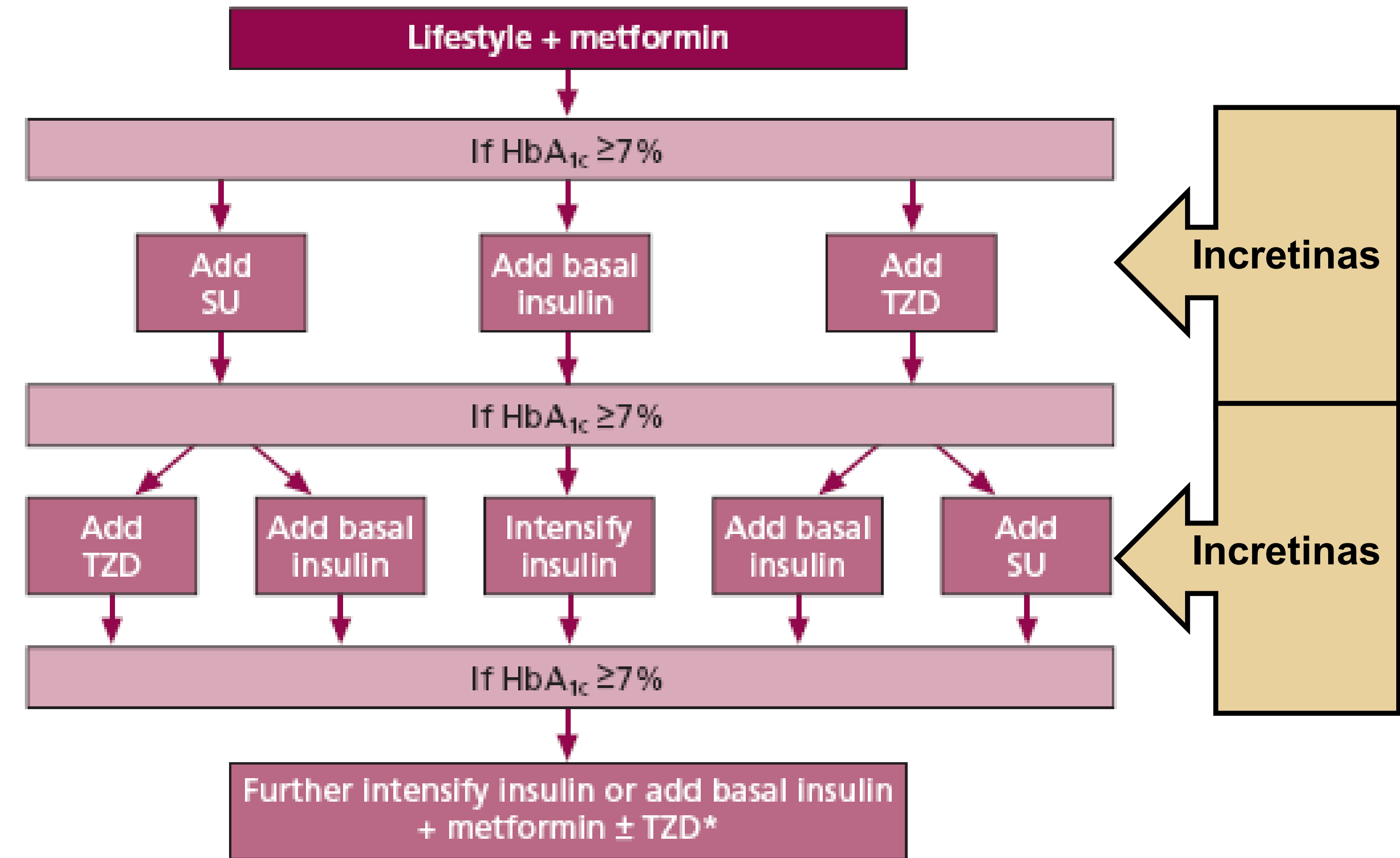
Indice

- Análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Nuevas propuestas diagnósticas
- Objetivos de control
- Propuestas terapéuticas

Major Targeted Sites of Drug Classes



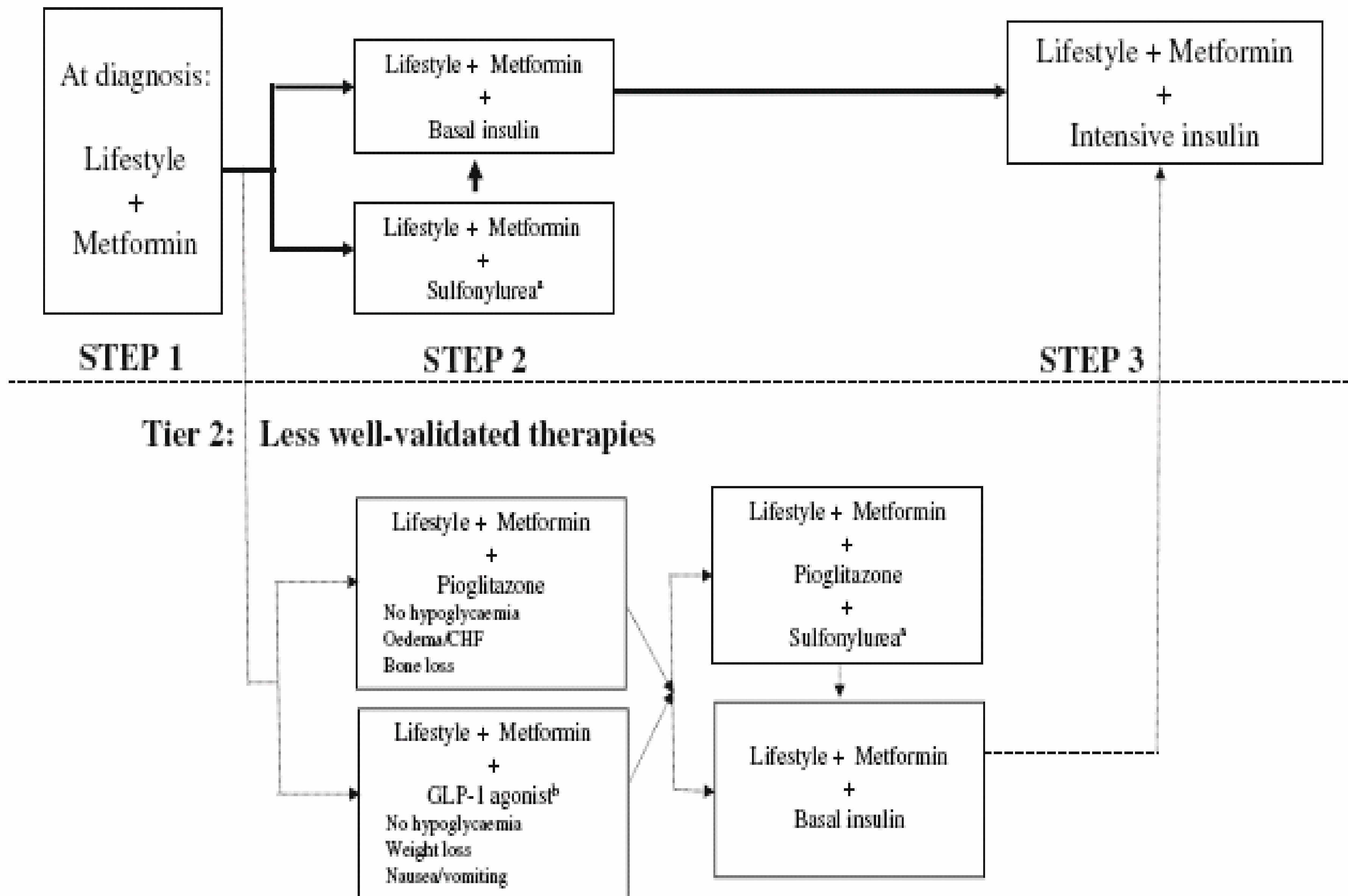
Menagement hyperglucemia in T2DM: ADA-EASD 2006



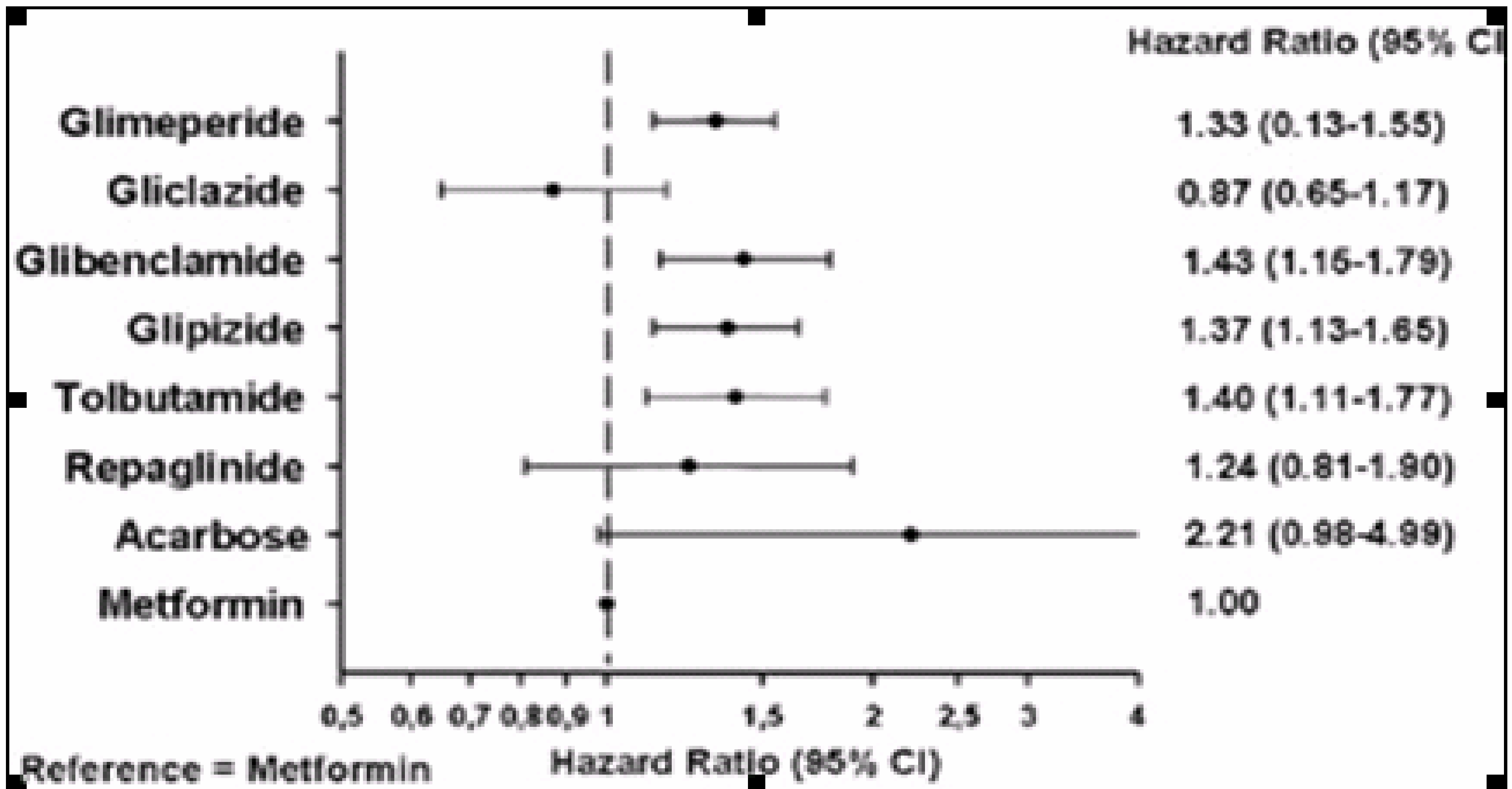
Key: SU = sulphonylurea; TZD = thiazolidinedione
* TZD with insulin is off-label in the UK

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB *et al.*. *Diabetologia* 2006;49:1711-21, and *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.

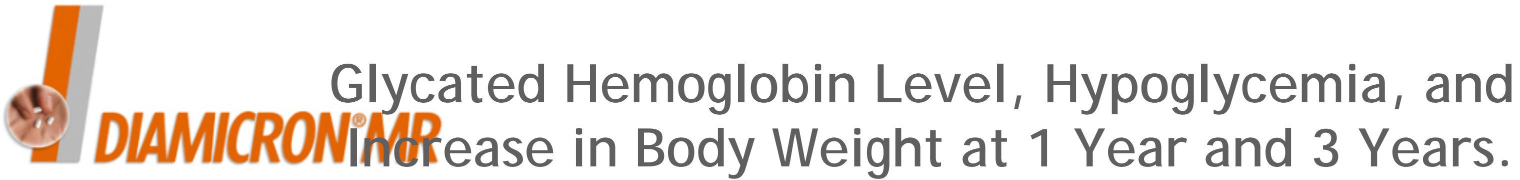
Menagement hyperglucemia in T2DM: ADA-EASD 2008



Agentes orales y Mortalidad (n=8220)



European Heart Journal (2009) 30 (Abstract Supplement), 304



Glycated Hemoglobin Level, Hypoglycemia, and Increase in Body Weight at 1 Year and 3 Years.

Patients with Glycated Hemoglobin ≤6.5% or Hypoglycemia (%)

Relative Increase in Body Weight (%)

Glycated hemoglobin ≤6.5%
Hypoglycemia
Body-weight increase

0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

	Basal		Biphasic		Prandial	
	1 yr	3 yr	1 yr	3 yr	1 yr	3 yr
Units insulin/kg body weight/day	0.49	1.03	0.53	0.78	0.61	0.94

Treat to Target in Type 2 Diabetes (4-T) study.

2 to 4 tablets* at breakfast

ADA, 2009

Glucemia	
HbA1c	<7.0%
G. Preprandial	90–130 mg/dl
G. Postprandial	<180 mg/dl
TA	<130/80 mmHg
Lipidos	
LDL	<100 mg/dl
Trigliceridos	<150 mg/dl
HDL	>40 mg/dl

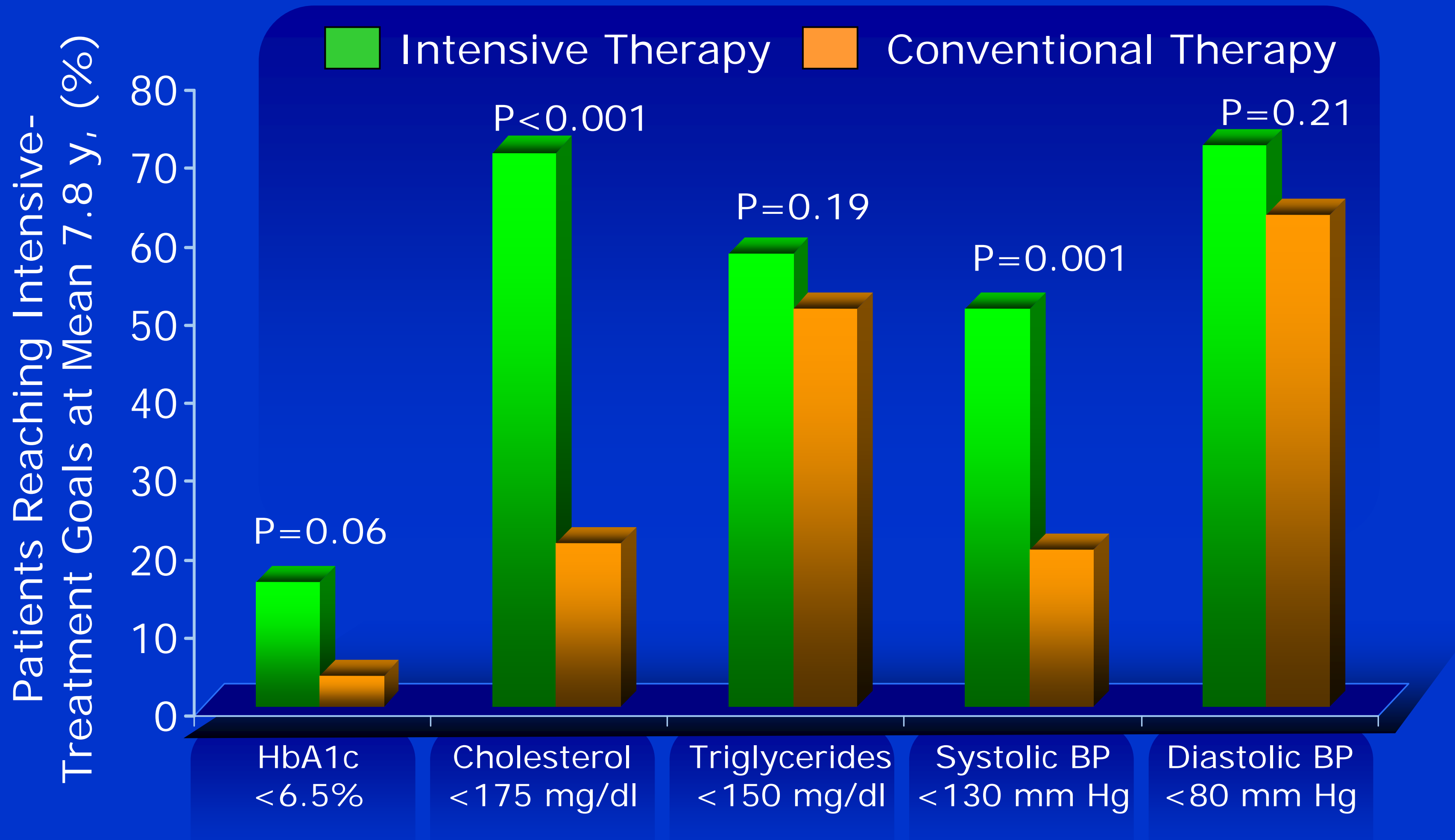
Treatment targets 2007

ESC/EASD guidelines for diabetes and CV disease

Rydén, Standl et al: Europ Heart J and Diabetologia 2007

Variable	Target	
Lifestyle modification	Structured education	
Smoking cessation	Obligatory	
BP	<130 / 80 mm Hg	
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6.5%	
	mmol/l	mg/dl
Venous plasma glucose	<6.0	108
Cholesterol	<4.5	175
LDL	<1.8	70
HDL	male >1.0; female >1.2	40; 76
Triglycerides	<1.7	150

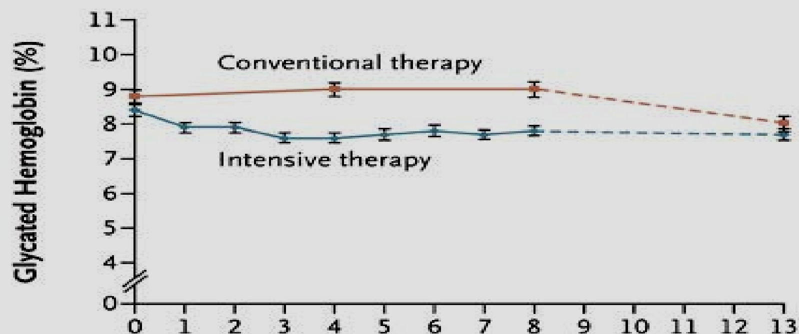
Efficacy of Multiple Risk Factor Intervention in High-Risk Subjects (Type 2 Diabetes with Microalbuminuria)

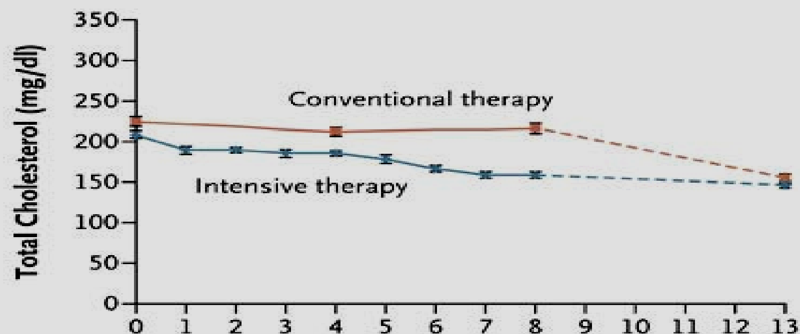


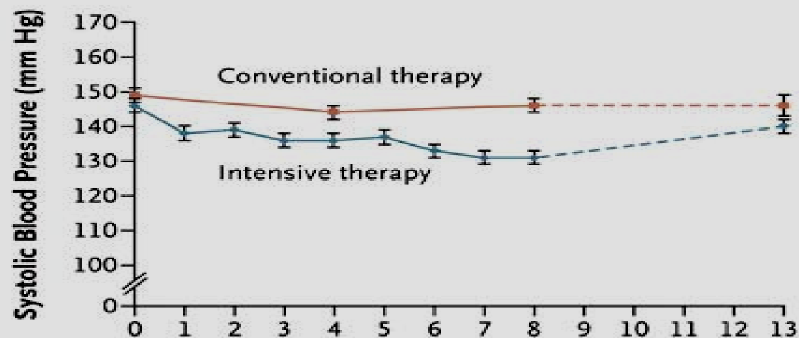
Gæde P et al. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.

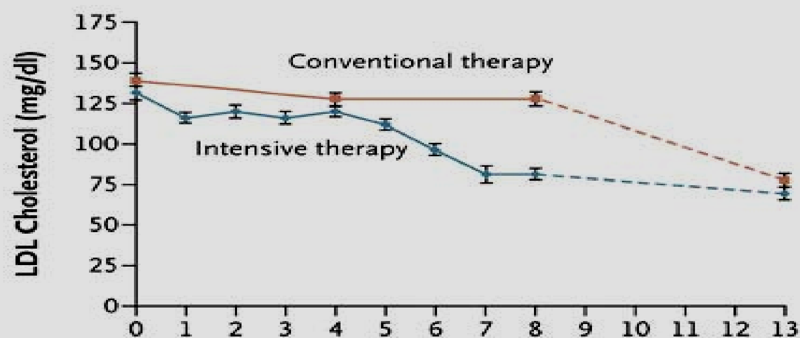
Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

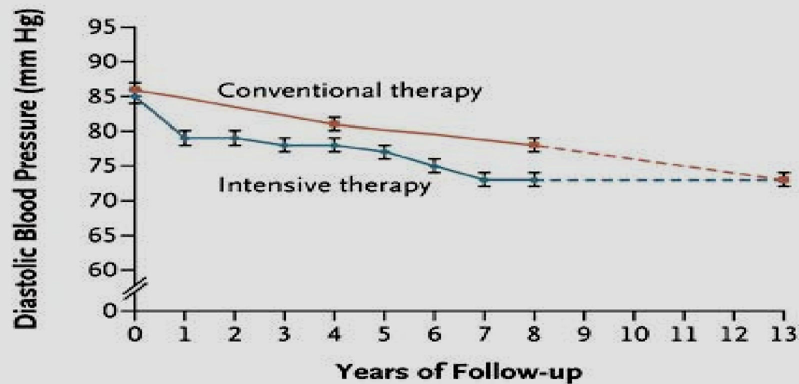
A

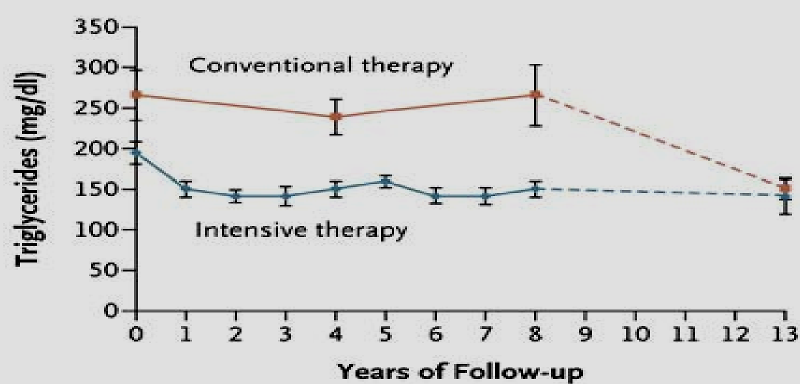


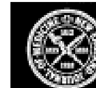












Intensive therapy Conventional therapy

A Nephropathy

No. of Patients

0 10 20 30 40 50 60

At 4 Yr At 8 Yr Post-Trial At 13 Yr

B Retinopathy

No. of Patients

0 10 20 30 40 50 60

At 4 Yr At 8 Yr Post-Trial At 13 Yr

C Autonomic Neuropathy

No. of Patients

0 10 20 30 40 50 60

At 4 Yr At 8 Yr Post-Trial At 13 Yr

D Peripheral Neuropathy

No. of Patients

0 10 20 30 40 50 60

At 4 Yr At 8 Yr Post-Trial At 13 Yr

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Cumulative Incidence of Any Cardiovascular Event (%)

Conventional therapy

Intensive therapy

P<0.001

Years of Follow-up

No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	13
Intensive therapy	80	72	65	61	56	50	47	31
Conventional therapy	80	70	60	46	38	29	25	14

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

A

Cumulative Incidence of Death (%)

80
70
60
50
40
30
20
10
0

P=0.02

Conventional therapy

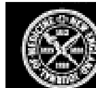
Intensive therapy

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Years of Follow-up

No. at Risk

Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Conclusiones

- Necesidad de análisis de situación
- Necesidad de Prevención
- Consideración de HbA1c como diagnóstico

Conclusiones

- Beneficio del control glucémico a largo plazo sobre ECV y microvascular (DCCT/EDIC, UKPDS)
- Beneficio mantenido de Metformina (UKPDS)
- Objetivo de HbA1c <7% para la mayoría de los pacientes (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT)
- Precaución con GTZ en pacientes con ECV (PROACTIVE, METAANALISIS)
- Beneficio potencial adicional de Gliclazida (ADVANCE) e insulina basal (4-T)
- Necesidad de abordaje integral (STENO)