

XXXII Congreso Nacional SEMI

Las Palmas, 26-28 octubre 2.011



- **Potenciales conflictos de intereses.**
 - **En temas relacionados con la diabetes he actuado como consultor con MSD, participado en ensayos clínicos con MSD y Sanofi-Aventis y he impartido presentaciones financiadas por Almirall, BMS, Esteve, Ferrer Grupo, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis y Servier.**



**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?
NO**

**XXXII Congreso Nacional SEMI
Las Palmas, 26-28 octubre 2.011**

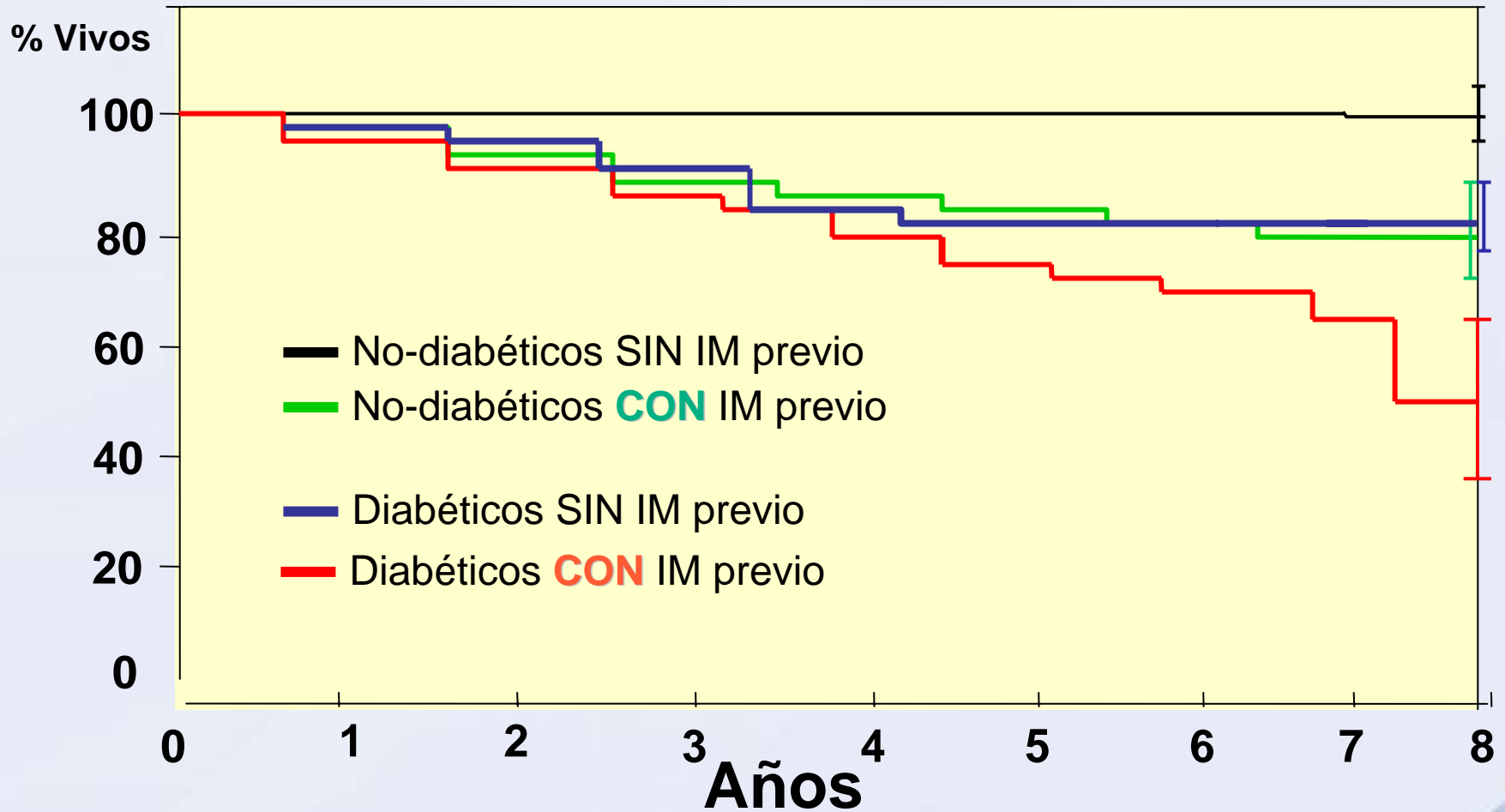
**Alfredo Michán Doña
Hospital del SAS de Jerez de la Frontera**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?
NO**



- **Introducción: Concepto.**
- **Datos epidemiológicos.**
- **Ensayos Clínicos.**
- **Aproximaciones originales.**
- **Conclusiones.**

Incidencia acumulada de MUERTE CORONARIA en DM tipo 2 (n= 1059) vs. No DM (n=1378)



**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?
NO**

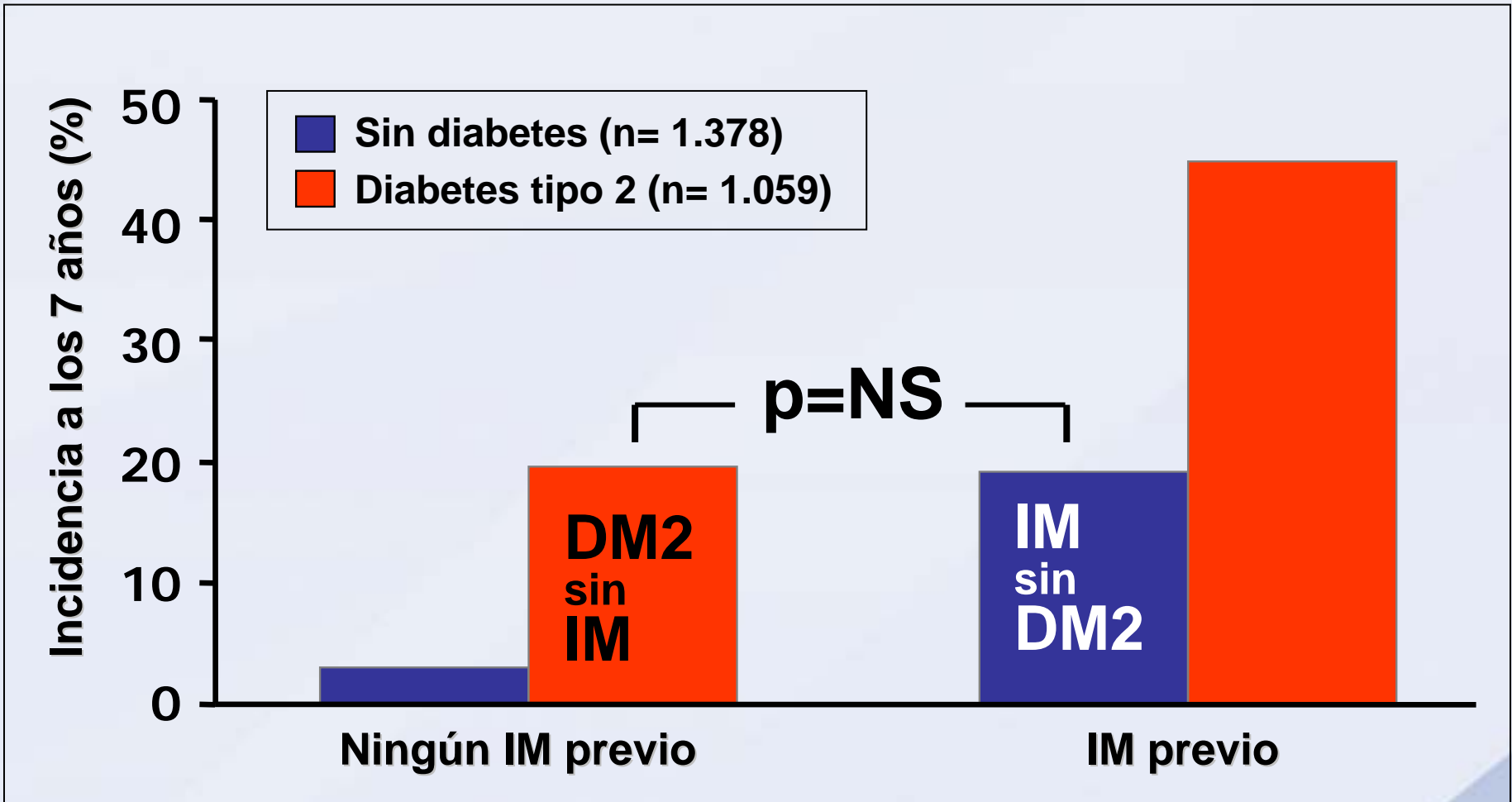


Informe tercero del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III):

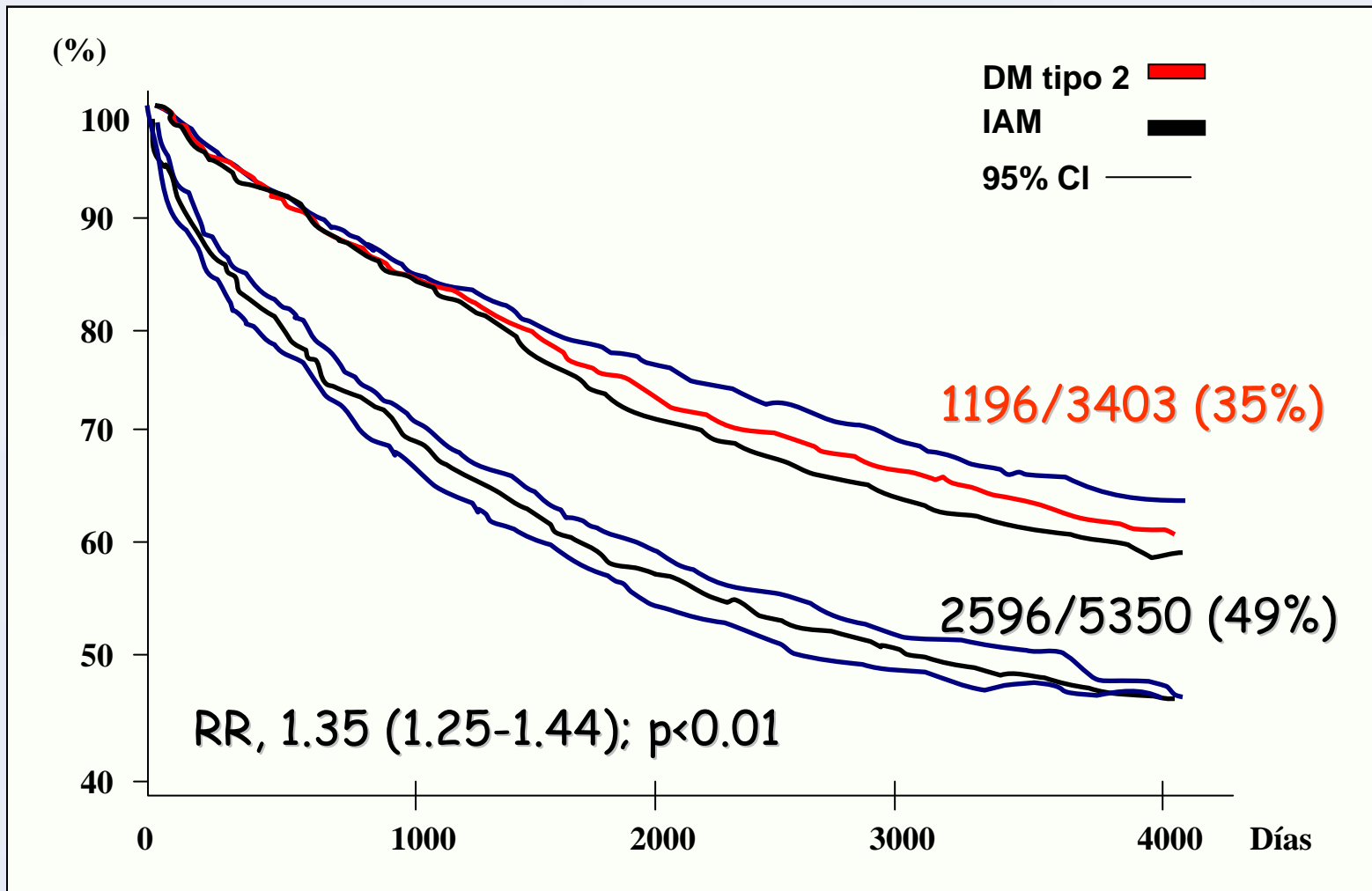
“La diabetes se considera un equivalente de riesgo similar a la enfermedad coronaria cardiaca, con una probabilidad de padecer una complicación vascular en diez años superior al 20%”.

JAMA 2.001; 285: 2.486–2.497.

Incidencia acumulada de MUERTE CORONARIA en DM tipo 2 (n= 1.059) vs. No DM2 (n=1.378)



Mortalidad por cualquier causa: DM2 vs. Infarto Miocardio.



¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

NO



- **Actualización del NCEP-ATPIII en 2.004:**

“Algunos pacientes con DM2 podrían tener un riesgo vascular moderado”, recomendando el “juicio clínico” para el comienzo de un tratamiento con estatinas en pacientes con DM2 de bajo riesgo y con un LDL inferior a 130 mg/dL”.

Circulation 2.004; 110: 227–239.

¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?

NO



- **Introducción.**
- **Datos epidemiológicos.**
- **Ensayos Clínicos.**
- **Aproximaciones originales.**
- **Conclusiones.**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

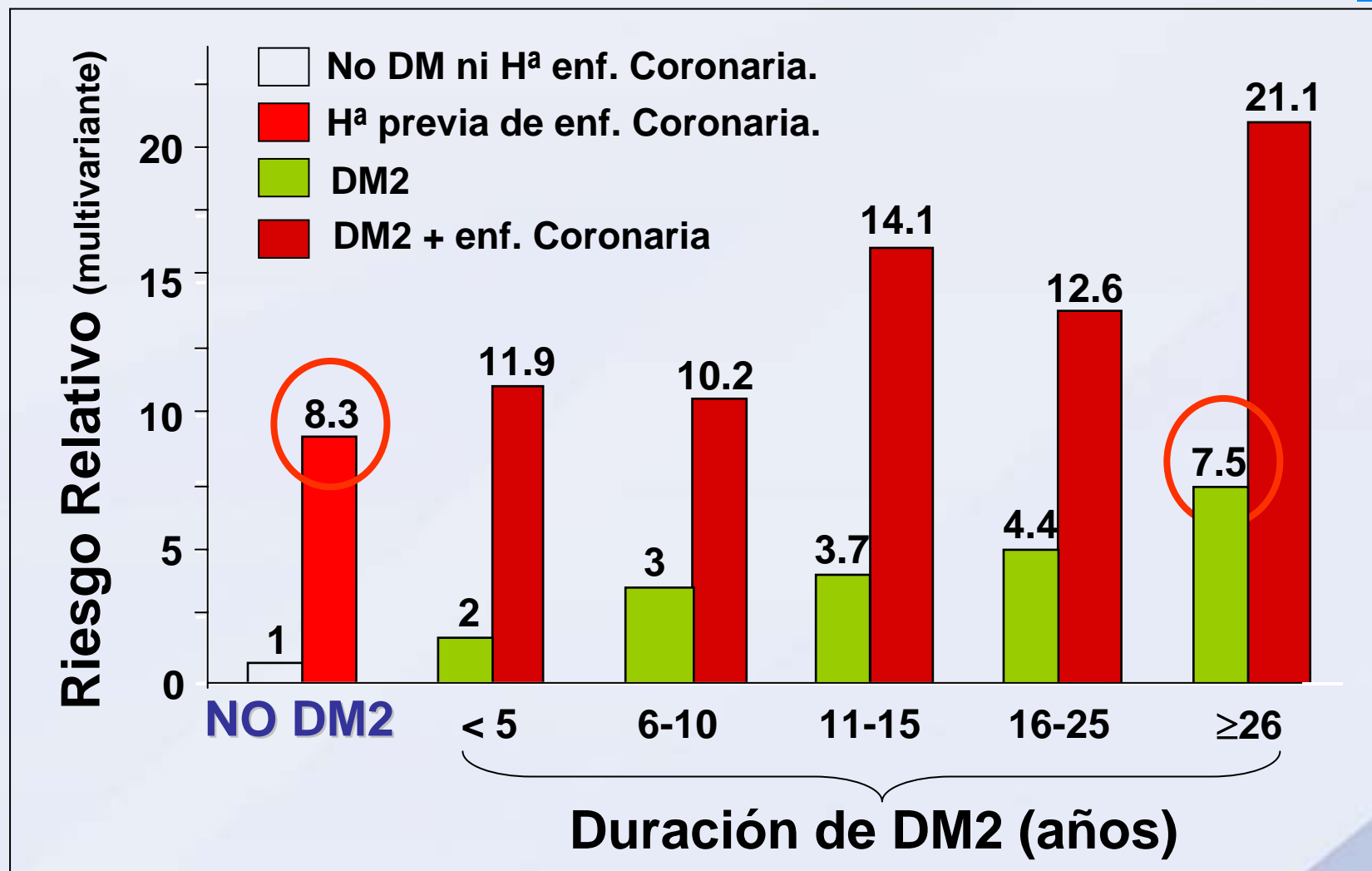
NO



Estudios Epidemiológicos

- **Health Professionals Follow-up Study.**
- **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).**
- **Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)**
- **HUNT 1.**
- **Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM).**
- **Análisis Poblacional danés con 3,3 M.**
- **GEDAPS/REGICOR.**
- **Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH).**

Duración de DM2 y muerte por enfermedad coronaria en el Health Professional Study (1.986-96, n=51.316)



**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO

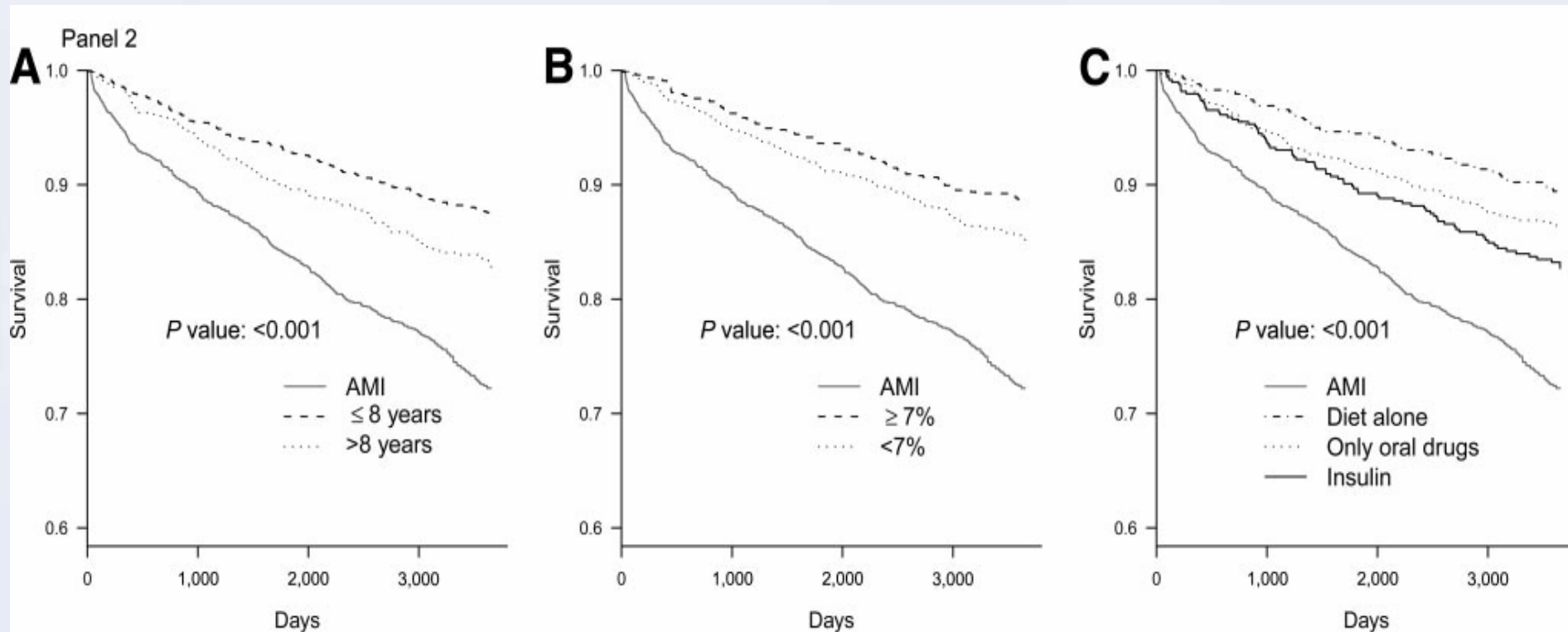


Estudios Epidemiológicos

- **Health Professionals Follow-up Study.**
- **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).**
- **Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)**
- **HUNT 1.**
- **Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM).**
- **Análisis Poblacional danés con 3,3 M.**
- **GEDAPS/REGICOR.**
- **Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH).**

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

NO



Duración (A), control (B) y tratamiento (C) de DM2 y enfermedad coronaria en GEDAPS/REGICOR

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



Estudios Epidemiológicos

- **Health Professionals Follow-up Study.**
- **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).**
- **Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)**
- **HUNT 1.**
- **Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM).**
- **Análisis Poblacional danés con 3,3 M.**
- **GEDAPS/REGICOR.**
- **Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH).**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



- **Introducción.**
- **Datos epidemiológicos.**
- **Ensayos Clínicos.**
- **Aproximaciones originales.**
- **Conclusiones.**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



Ensayos Clínicos

- a) Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), rama lipídica.**
- b) Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA).**
- c) Heart Protection Study (HPS).**
- d) Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).**
- e) The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN).**

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

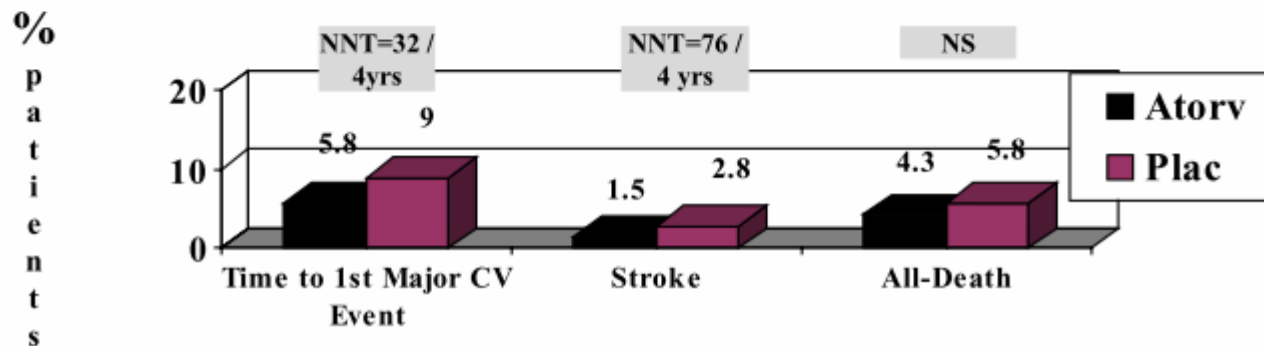
NO



CARDS *Aug 2004*

Atorvastatin benefits patients with type-2 diabetes at high risk for CVD. Benefits regardless of higher or lower initial LDL. Average atorvastatin patients achieved LDL ~ 2mmol/L

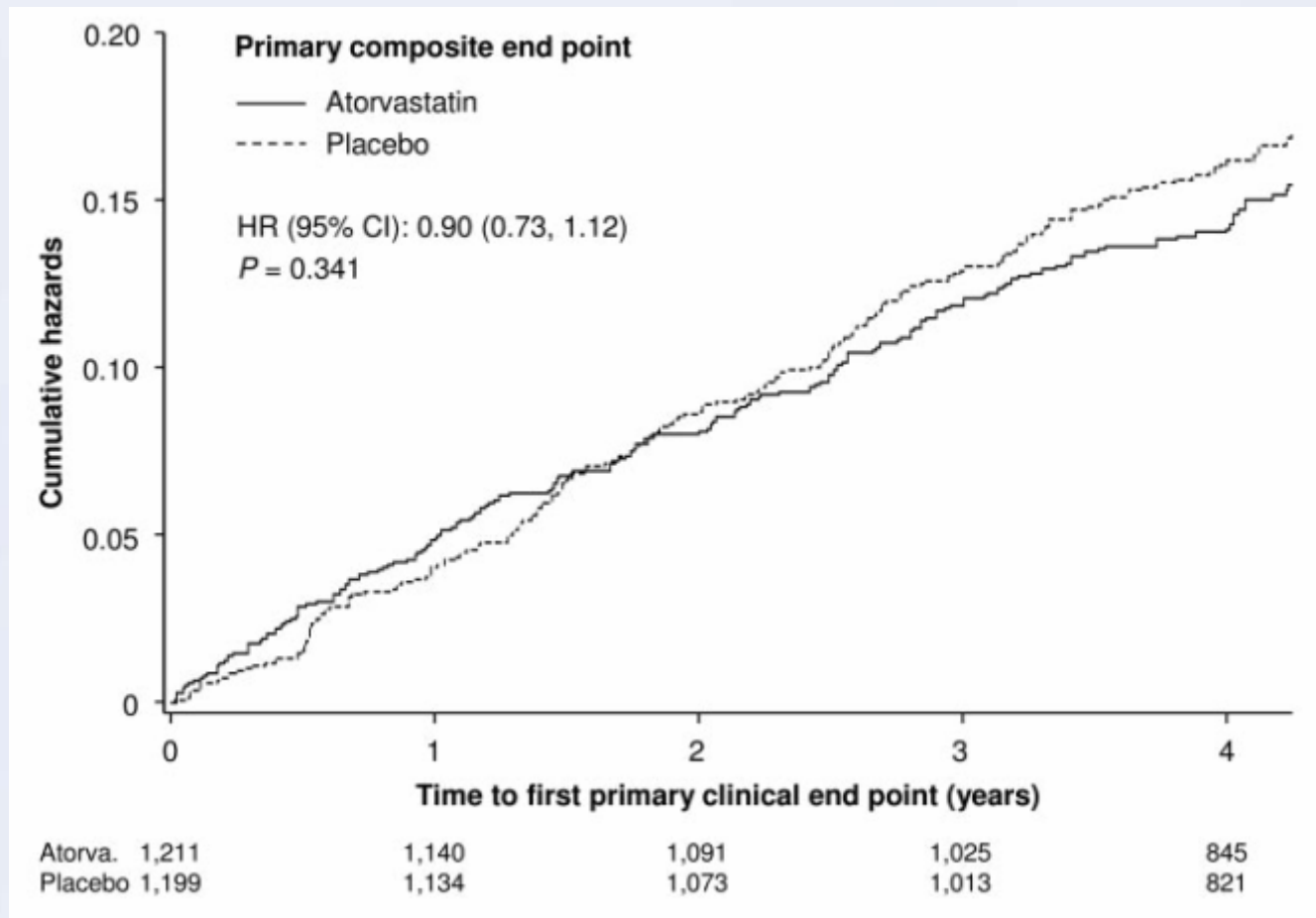
Atorvastatin 10mg/day vs Placebo in Type 2 Diabetes with 1 or more CVD risk factors, no hx of CV disease, LDL_{mmol/L} ≤ 4.14 (Ave 3.0), TG ≤ 6.78 (Ave 1.7)



Lancet. 2.004; 364: 685-96.

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

NO



ASPEN. Diabetes Care. 2006; 7: 1.478-85.

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



Ensayos Clínicos

- a) Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), rama lipídica.**
- b) Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA).**
- c) Heart Protection Study (HPS).**
- d) Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).**
- e) The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN).**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

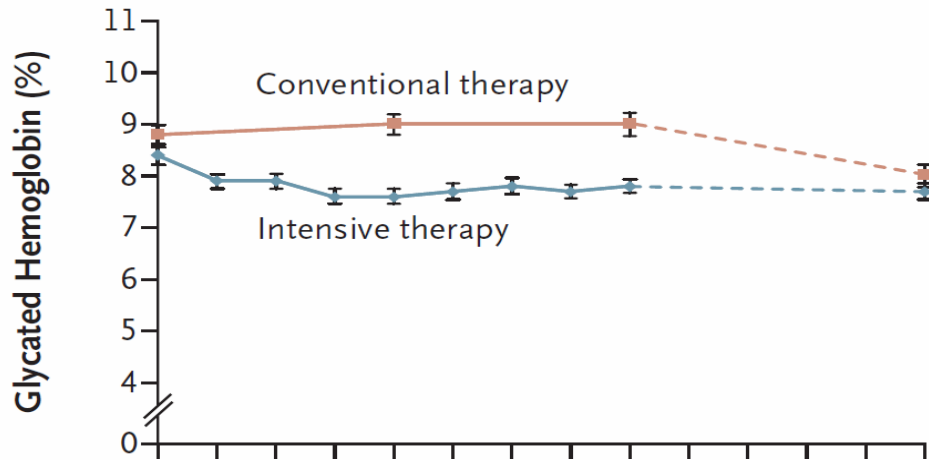
NO



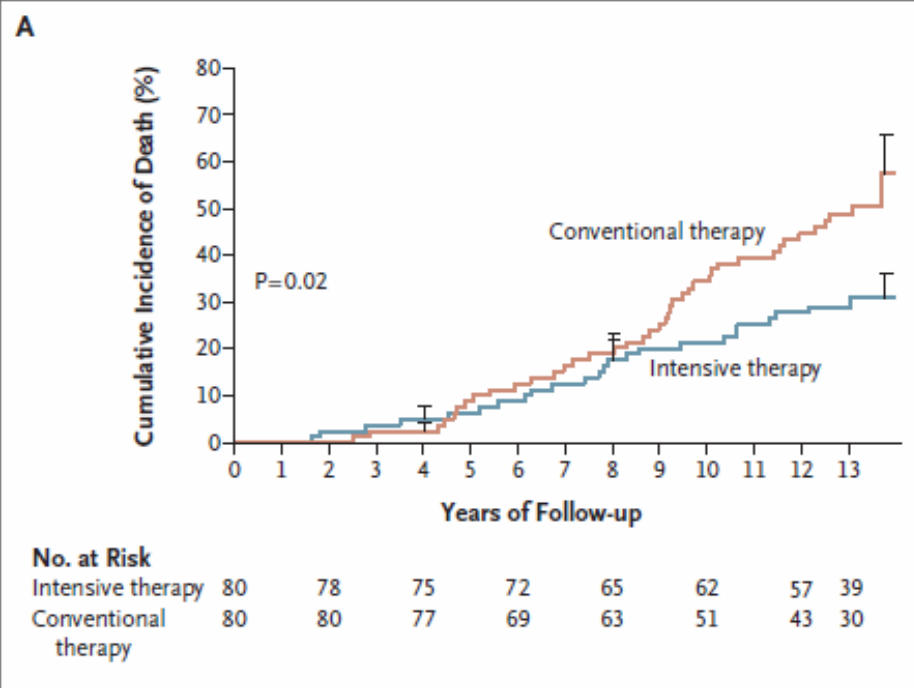
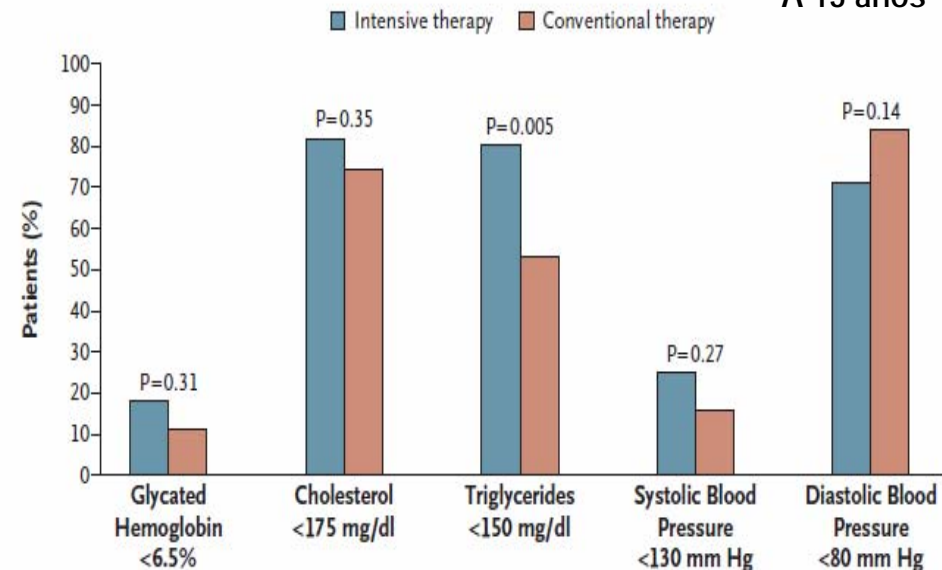
- **Introducción.**
- **Datos epidemiológicos.**
- **Ensayos Clínicos.**
- **Aproximaciones originales.**
- **Conclusiones.**



STENO 2 Gaede y cols, 2008, Tratados 7,8 años, seguidos 5,5 años más

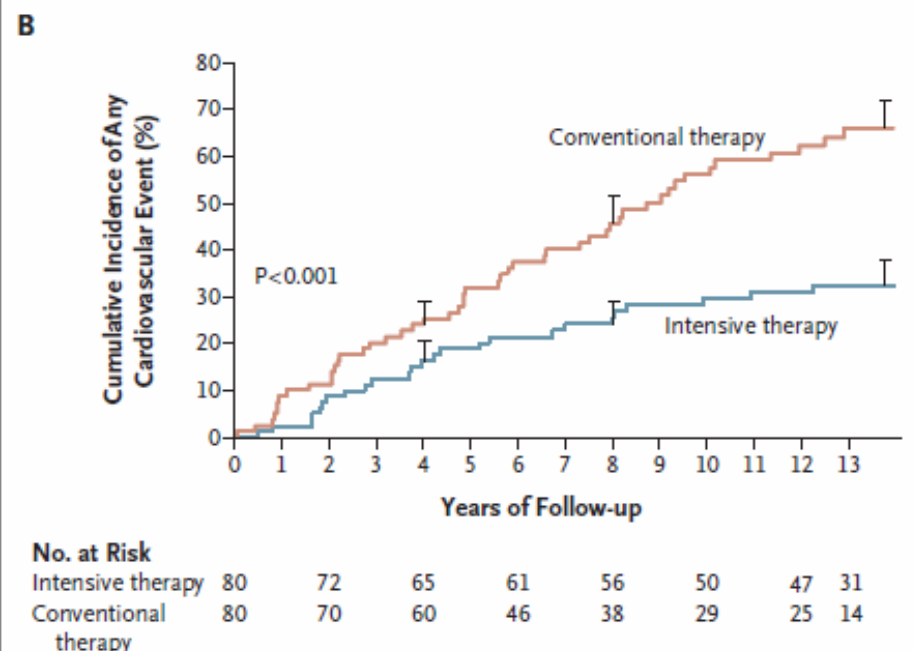


A 13 años



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39						
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30						



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Intensive therapy	80	72	65	61	56	50	47	31						
Conventional therapy	80	70	60	46	38	29	25	14						

¿Qué condiciona este beneficio en el estudio STENO?



IAM

- HbA1c 13 %
- PAS 11%
- Tabaco 3%
- **Lípidos 73%**
 - HDL 25%
 - LDL 48%

ACV

- HbA1c 3%
- PAS 25%
- Tabaco 8%
- **Lípidos 64%**
 - HDL 25%
 - LDL 39%

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



Steno

Es preciso resaltar que para ser incluidos en este estudio los pacientes debían de tener **microalbuminuria persistente.**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



Metanálisis de Bulugahapitiya 2.009:

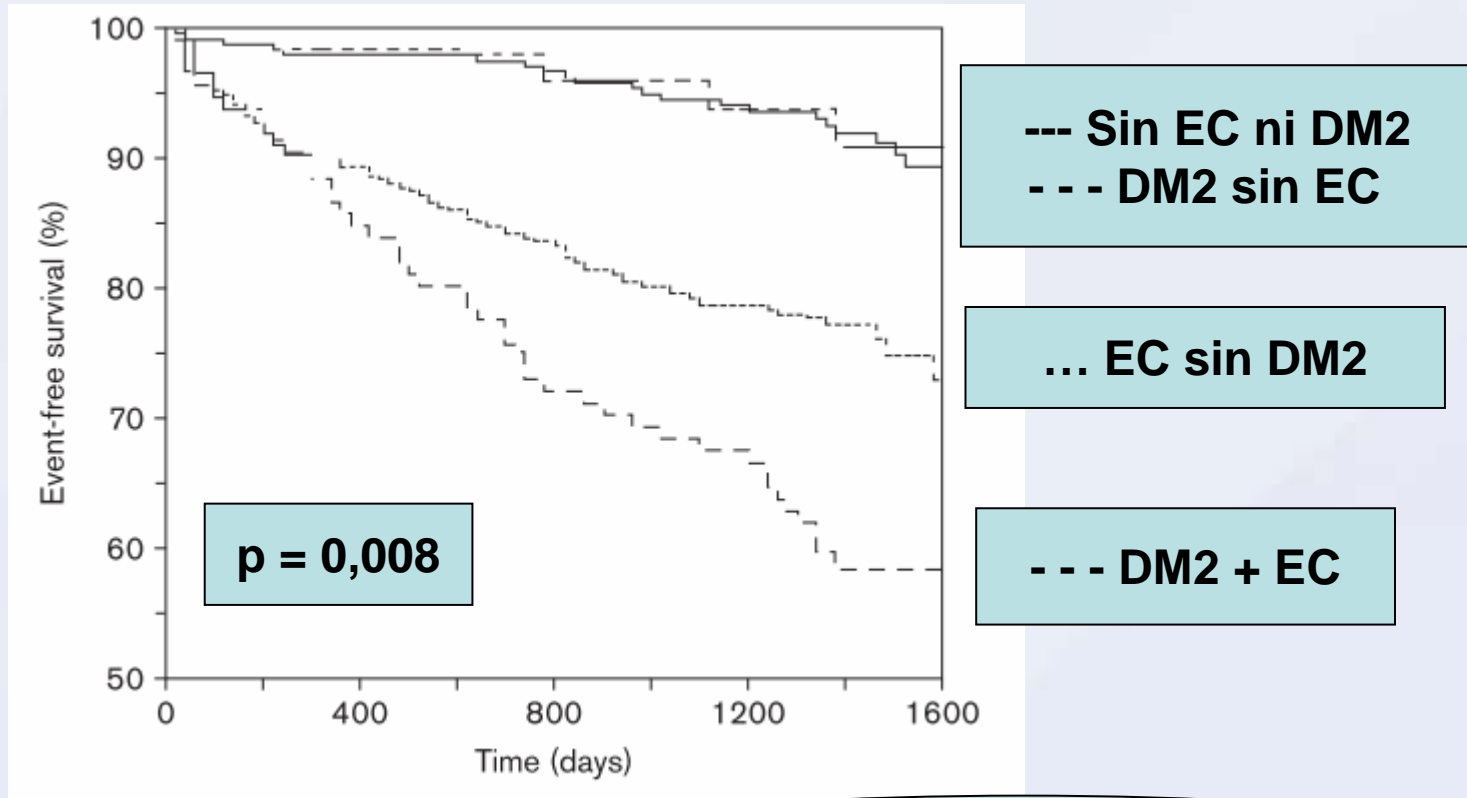
Compiló 13 cohortes/45.108 ptes.

“Los pacientes DM2 sin EC tienen un 43% de menor riesgo de padecer eventos coronarios que los pacientes con EC sin DM2”.

Diabet Med 2.009; 26: 142-148.

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

NO



Complicaciones vasculares en 750 pt coronariografía

Saely. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2.010; 17: 94-99.

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

NO



Efectos de la edad de inicio y de la duración de la enfermedad sobre la morbimortalidad vascular:

Una DM2 diagnosticada por encima de los 60 años y con una duración media de 5 años tenía la mitad de riesgo coronario que el correspondiente a una DM2 diagnosticada antes de los 60 años y con 16,5 años de duración, aproximándose además el riesgo de estos últimos al de los pacientes con EC previa.

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

NO



Frecuencia de eventos en los grupos control de los ensayos clínicos en DM:

En esta revisión sistemática, en **ausencia de enfermedad vascular** los pacientes con DM tienen una tasa de mortalidad del 10 por mil pacientes/año, una tasa de mortalidad cardiovascular del 3,9 (5,2 para infarto de miocardio y del 5,4 para ictus).

Según la **presencia o no de proteinuria** estas tasas son de 39,9/6,3 para la mortalidad total y de 18,7/1,2 para la mortalidad cardiovascular.

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



- **Introducción.**
- **Datos epidemiológicos.**
- **Ensayos Clínicos.**
- **Aproximaciones originales.**
- **Conclusiones.**

**¿Es la diabetes mellitus tipo 2
un equivalente de riesgo coronario?**

NO



Nuestra **recomendación final sería que para iniciar un tratamiento con estatinas en pacientes con DM2 deberíamos tener muy en cuenta factores específicos como: la edad, el sexo, la coexistencia de otros FRV, *la presencia de microalbúminuria*, el tiempo de evolución de la enfermedad o la necesidad de terapia con insulina como expresión de una enfermedad prolongada en el tiempo.**





**¿Es la diabetes mellitus
tipo 2 un equivalente de riesgo
coronario? NO**

Diabetes Tipo 2 y Medicina Interna: ¿Podemos hacer algo más?



SUMMARY OF KEY BENEFITS AND RISKS OF MEDICATIONS

Benefits are classified according to major effects on fasting glucose, postprandial glucose, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Eight broad categories of risks are summarized. The intensity of the background shading of the cells reflects relative importance of the benefit or risk.*

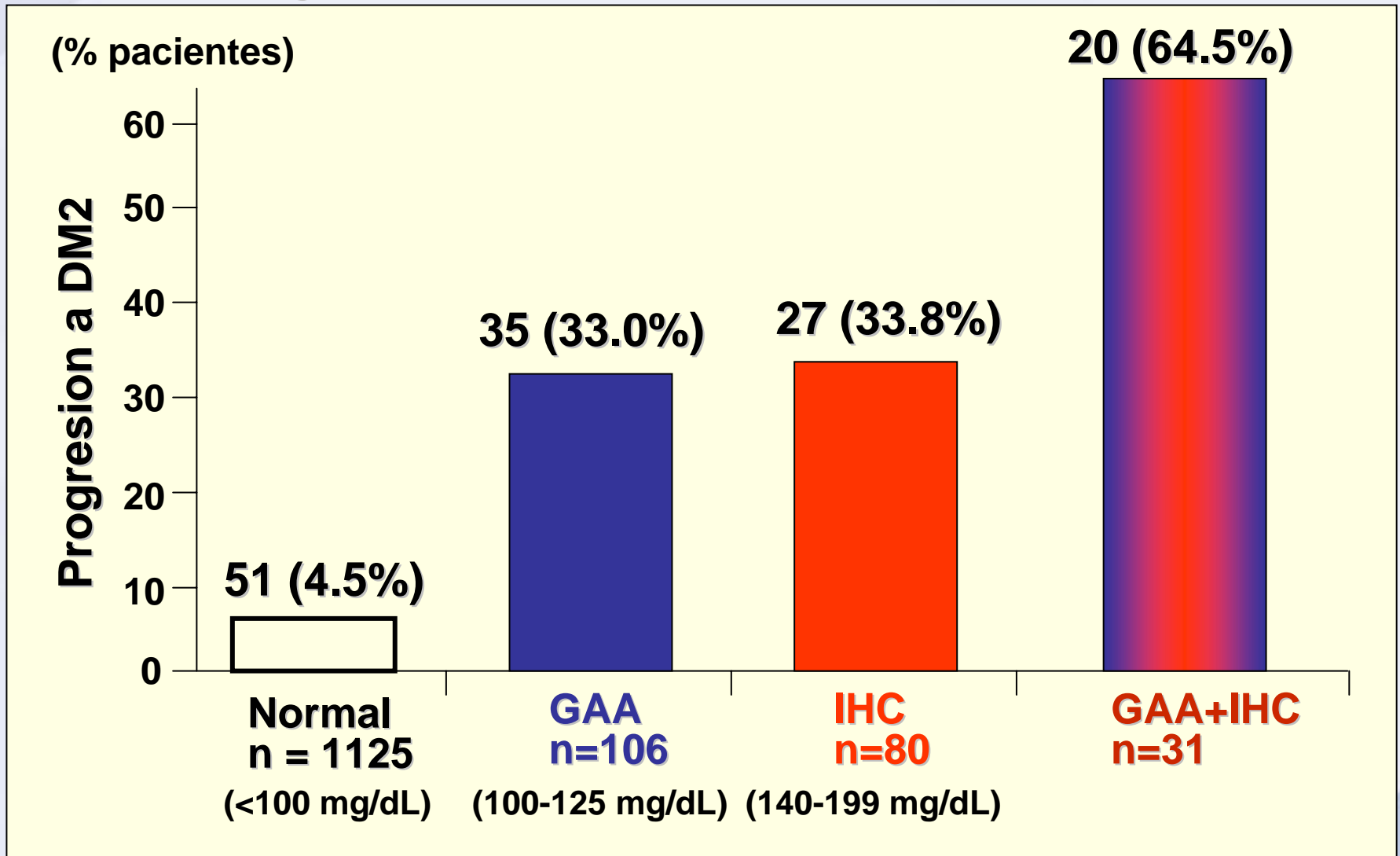
MEDICATIONS*										
	Metformin (MET)	DPP4 Inhibitor	GLP-1 Agonist (Incretin Mimetic)	Sulfonylurea (SU)	Glinide**	Thiazolidinedione (TZD)	Colesevelam	Alpha-glucosidase inhibitor (AGI)	Insulin	Pramlintide
BENEFITS										
Postprandial Glucose (PPG) - lowering	Mid	Moderate	Moderate to Marked	Moderate	Moderate	Mid	Mid	Moderate	Moderate to Marked	Moderate to Marked
Fasting glucose (FPG) - lowering	Moderate	Mid	Mid	Moderate	Mid	Moderate	Mid	Neutral	Moderate to Marked	Mid
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Mid	Neutral	Mid	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
RISKS										
Hypoglycemia	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Mid	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
Gastrointestinal Symptoms	Moderate	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Moderate	Neutral	Moderate
Risk of use with renal insufficiency	Severe	Reduce Dosage	Moderate	Moderate	Neutral	Mid	Neutral	Neutral	Moderate	Unknown
Contraindicated in Liver Failure or Predisposition to Lactic Acidosis	Severe	Neutral	Neutral	Moderate	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
Heart failure / Edema	Use with caution in CHF	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Mid / Moderate Contraindicated in class 3,4 CHF	Neutral	Neutral	Neutral unless with TZD	Neutral
Weight Gain	Benefit	Neutral	Benefit	Mid	Mid	Moderate	Neutral	Neutral	Mid to Moderate	Benefit
Fractures	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
Drug-Drug interactions	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

* The abbreviations used here correspond to those used on the algorithm (Fig. 1).

** The term 'glinide' includes both repaglinide and nateglinide.

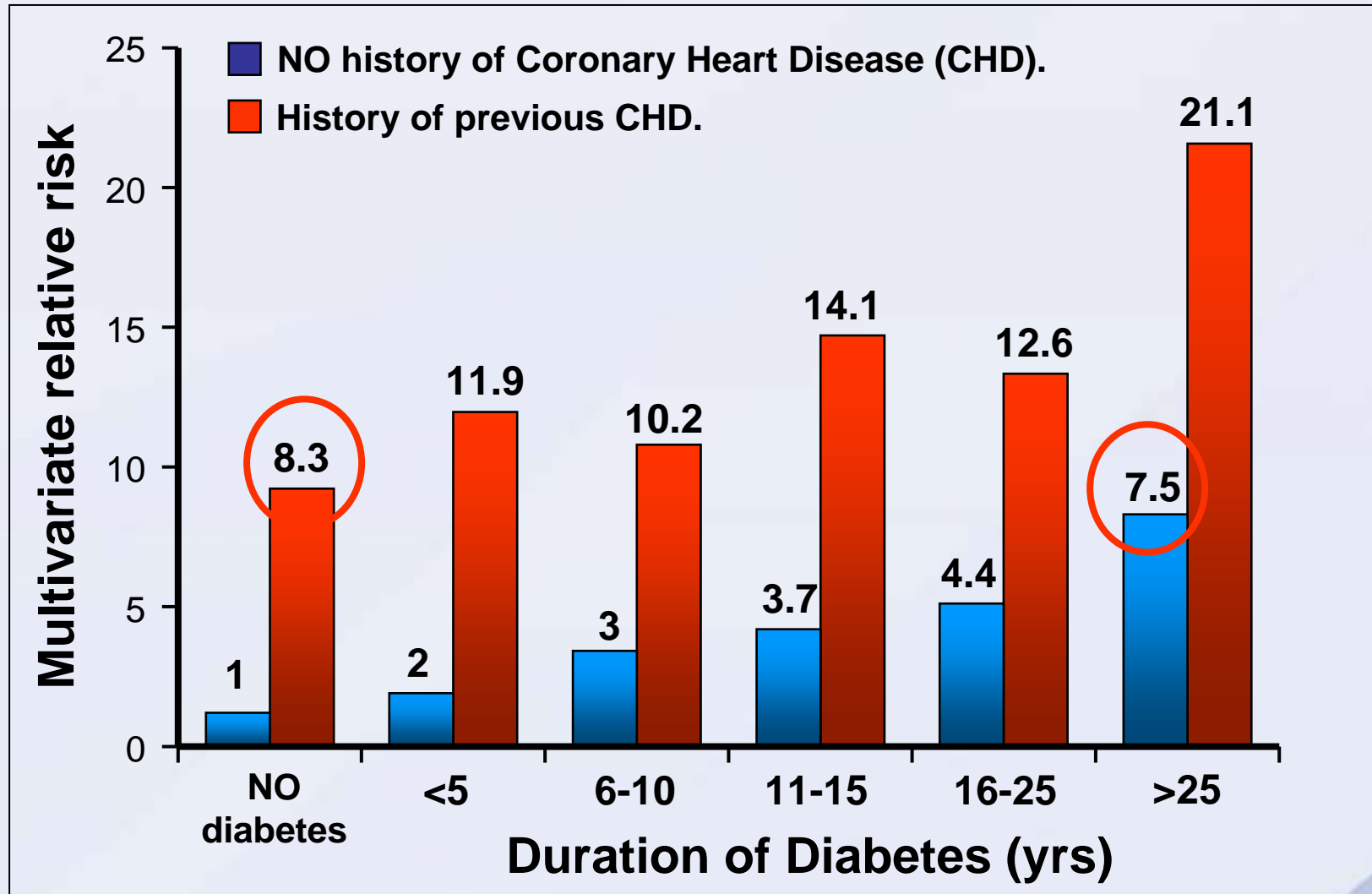
Hoorn study: Incidencia de DM2.

1342 sujetos de Hoorn (50 a 75 a), 6.4 años.



Health Professionals Follow-up Study

CHD mortality among 51,316 men aged 40 to 75 yrs with prior type 2 DM and/or MI.





Factores de riesgo para el desarrollo de coronariopatía en la diabetes mellitus tipo 2: UKPDS 23.

Key messages

- Coronary artery disease is the major cause of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus
- Patients without evidence of disease related to atheroma at diagnosis of type 2 diabetes mellitus had an increased standardised mortality ratio compared with the population of the United Kingdom
- 11% of patients in this study had a myocardial infarction or developed angina over a median of 8 years' follow up
- The potentially modifiable risk factors for coronary artery disease were increased concentrations of low density lipoprotein cholesterol, decreased concentrations of high density lipoprotein cholesterol, hypertension, hyperglycaemia, and smoking; these are also risk factors for coronary artery disease in the general population
- Evidence is needed on whether modifying these risk factors will reduce coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus

METANALISIS “Cholesterol Treatment Trialists Collaboration”



Eficacia terapia hipolipemiante con estatinas en DM2.

- **14 ensayos clínicos (4S, HPS, CARDS,...)**
- **n = 18.686 (DM1 1.466/DM2 17.220) VS 71.370 No DM.**

REDUCCIÓN DE MORBIMORTALIDAD

- **La terapia con estatinas debería considerarse en todos los pacientes diabéticos de alto riesgo vascular.**

CTT Collaborators. Lancet 2.008; 371: 117-25.



Table 1: CARDS results - Atorvastatin 10mg daily vs placebo daily

Endpoints - (4 years)	Atorvastatin % (n=1428)	Placebo % (n=1410)	ARR %	RRR %	NNT	p value
1° time to 1st occurrence of: CHD death, non-fatal MI (including silent), hospitalized for unstable angina, resuscitated cardiac arrest, coronary revascularization or stroke	5.8 (83 events)	9.0 (127 events)	3.2	36	32	0.001
Acute Coronary Events	3.6	5.5	1.9	35	53	0.02
Revascularization	1.7	2.4	NS	NS	NS	0.2
Stroke	1.5	2.8	1.3	47	77	0.02
2° All-cause mortality	4.3	5.8	NS	NS	NS	0.06

1°=primary outcome **2°**=secondary outcome **ARR**=absolute risk reduction **CV**=cardiovascular **CHD**=coronary heart disease
MI=myocardial infarction **NNT**=number needed to treat to benefit 1 patient **RF**=risk factor **RRR**=relative risk reduction

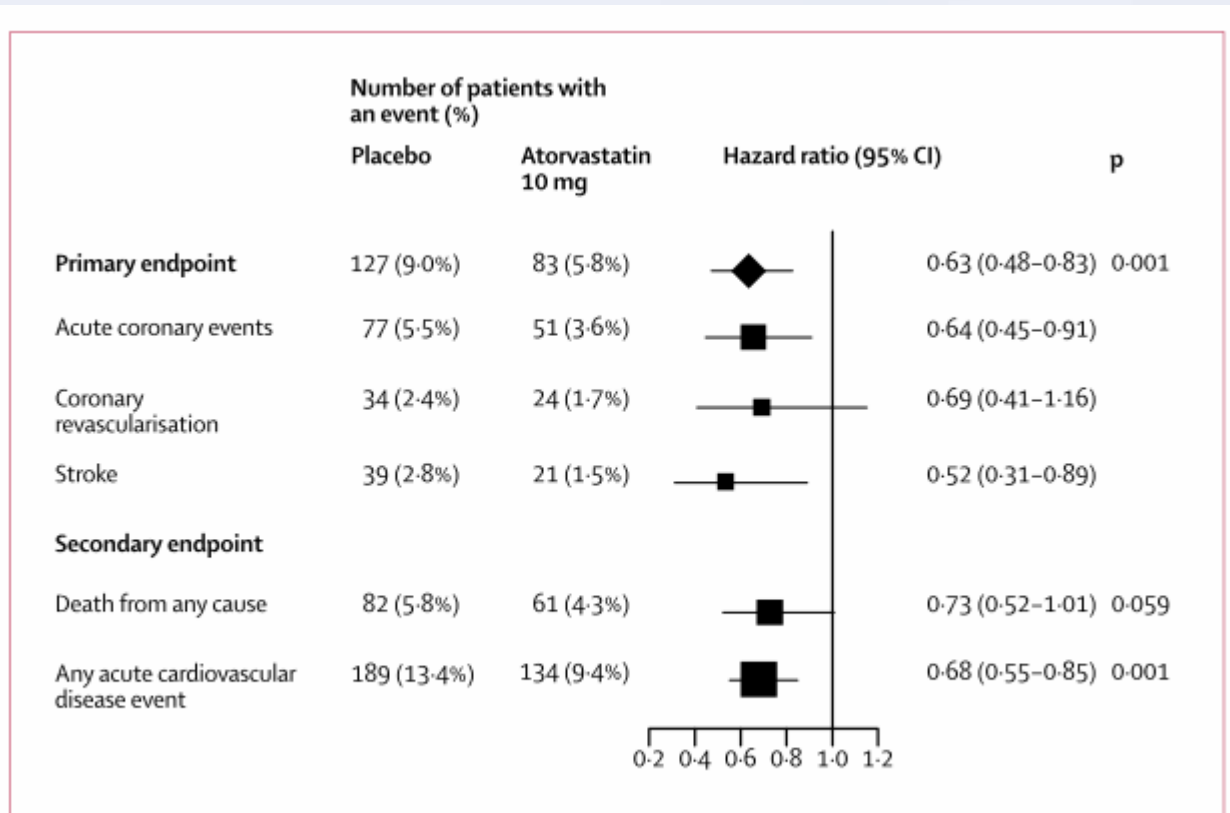


Figure 3: Effect of treatment on primary and secondary endpoints

