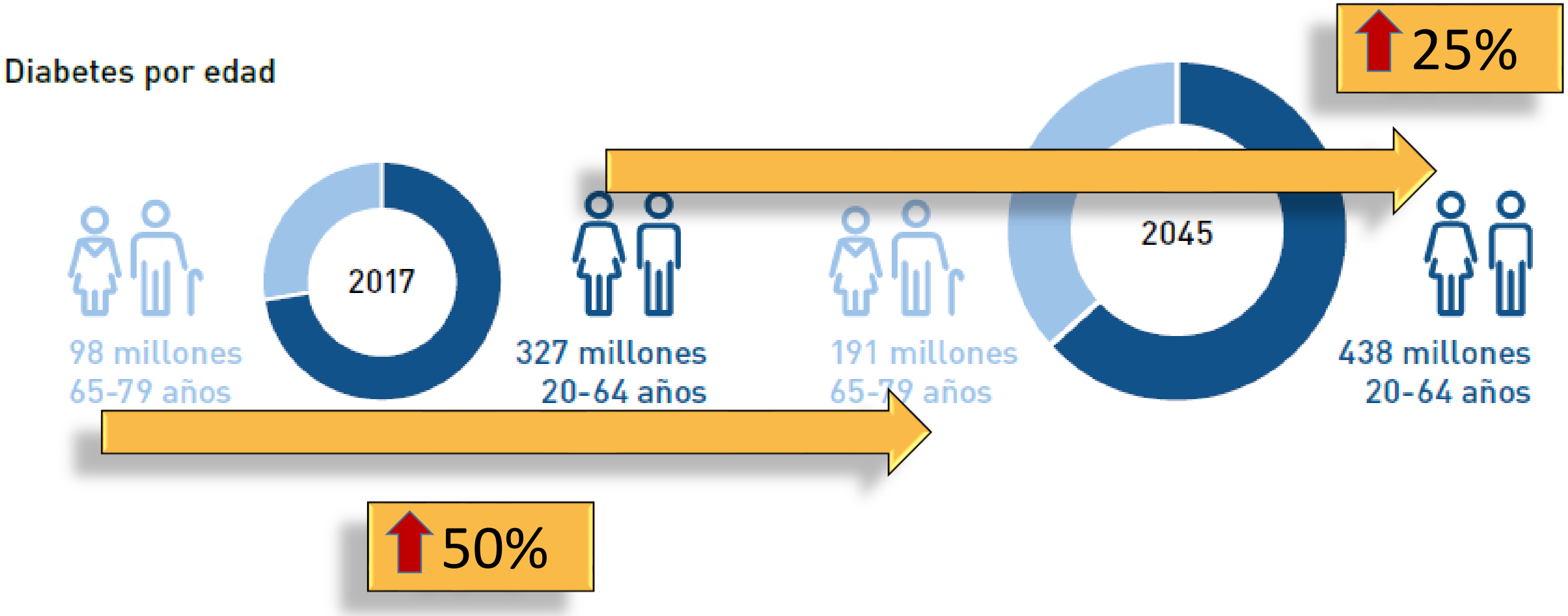
Actualidades en manejo farmacológico de diabetes en el primer nivel de atención.

Dr. Juan Javier Díaz Rodríguez
Especialista en Medicina Integrada
Diabetólogo

Conflictos de interés

NINGUNO

Introducción



International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. http://www.diabetesatlas.org

Introducción

Tabla 3.2 Los diez países/territorios con mayor número de personas con diabetes (20 a 79 años), 2017 y 2045

2017			2045		
Clasif.	País/ territorio	Número de personas con diabetes	Clasif.	País/ territorio	Número de personas con diabetes
1	China	114,4 millones (104,1-146,3)	1	India	134,3 millones (103,4-165,2)
2	India	72,9 millones (55,5-90,2)	2	China	119,8 millones (86,3-149,7)
3	Estados Unidos	30,2 millones (28,8-31,8)	3	Estados Unidos	35,6 millones (33,9-37,9)
4	Brasil	12,5 millones (11,4-13,5)	4	México	21,8 millones (11,0-26,2)
5	México	12,0 millones (6,0-14,3)	5	Brasil	20,3 millones (18,6-22,1)
6	Indonesia	10,3 millones (8,9-11,1)	6	Egipto	16,7 millones (9,0-19,1)

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. http://www.diabetesatlas.org

Introducción

Tabla 3.5 Los 10 países con mayor número de personas con diabetes sin diagnosticar (20 a 79 años) en 2017

Clasif.	Países	Número de personas con diabetes sin diagnosticar	Porcentaje sin diagnosticar
1	China	61,3 milliones (55,8-78,4)	**53,6%**
2	India	42,2 milliones (32,1-52,2)	**57,9%**
3	Estados Unidos	11,5 milliones (11,0-12,1)	**38,2%**
4	Indonesia	7,6 milliones (6,5-8,2)	**73,7%**
5	Brasil	5,7 milliones (5,3-6,2)	**46,0%**
6	Pakistán	4,6 milliones (3,2-6,7)	**61,5%**
7	Federación Rusa	4,5 milliones (3,6-5,9)	**53,7%**
8	Méjico	4,5 milliones (2,2-5,4)	**37,4%**
9	Ejipto	4,4 milliones (2,3-5,0)	**53,1%**
10	Bangladesh	3,9 milliones (3,2-5,3)	**56,0%**

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. http://www.diabetesatlas.org

Introducción

ENSANUT 2006:	7.2%	
ENSANUT 2012:	9.2%	
ENSANUT 2016:	9.4% de los adultos	(10.3% de las mujeres y 8.4% de los hombres)

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: Medio Camino 2016. INSP. México: SS, 2016.

Mortalidad y diabetes

- La diabetes es una de las mayores emergencias sanitarias mundiales del siglo XXI.

10 PRINCIPIALES CAUSAS DE MUERTE

DIABETES

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
CANCER
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (EPOC)

80% DE TODAS LAS MUERTES PREMATURAS POR LAS ENT

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. http://www.diabetesatlas.org

Mortalidad y diabetes

DIABETES

84.66%

MORTALIDAD EN MEXICO

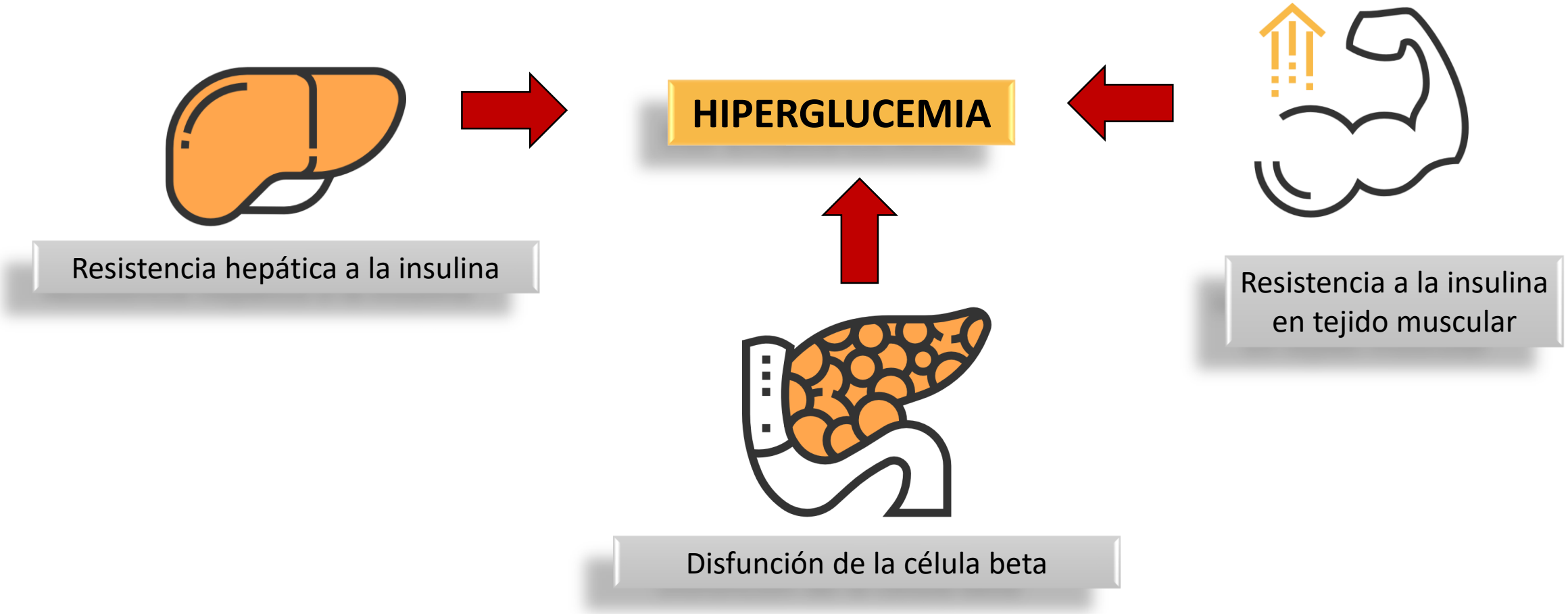
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

PRINCIPAL CAUSA DE MUERTE EN DIABETES

MEXICO, PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD 1938 – 2017 Recopilación: Ing. Manuel Aguirre Botello, con datos de INEGI, OMS y SINAIS. www.mexicomaxico.org (visitado enero 2019)

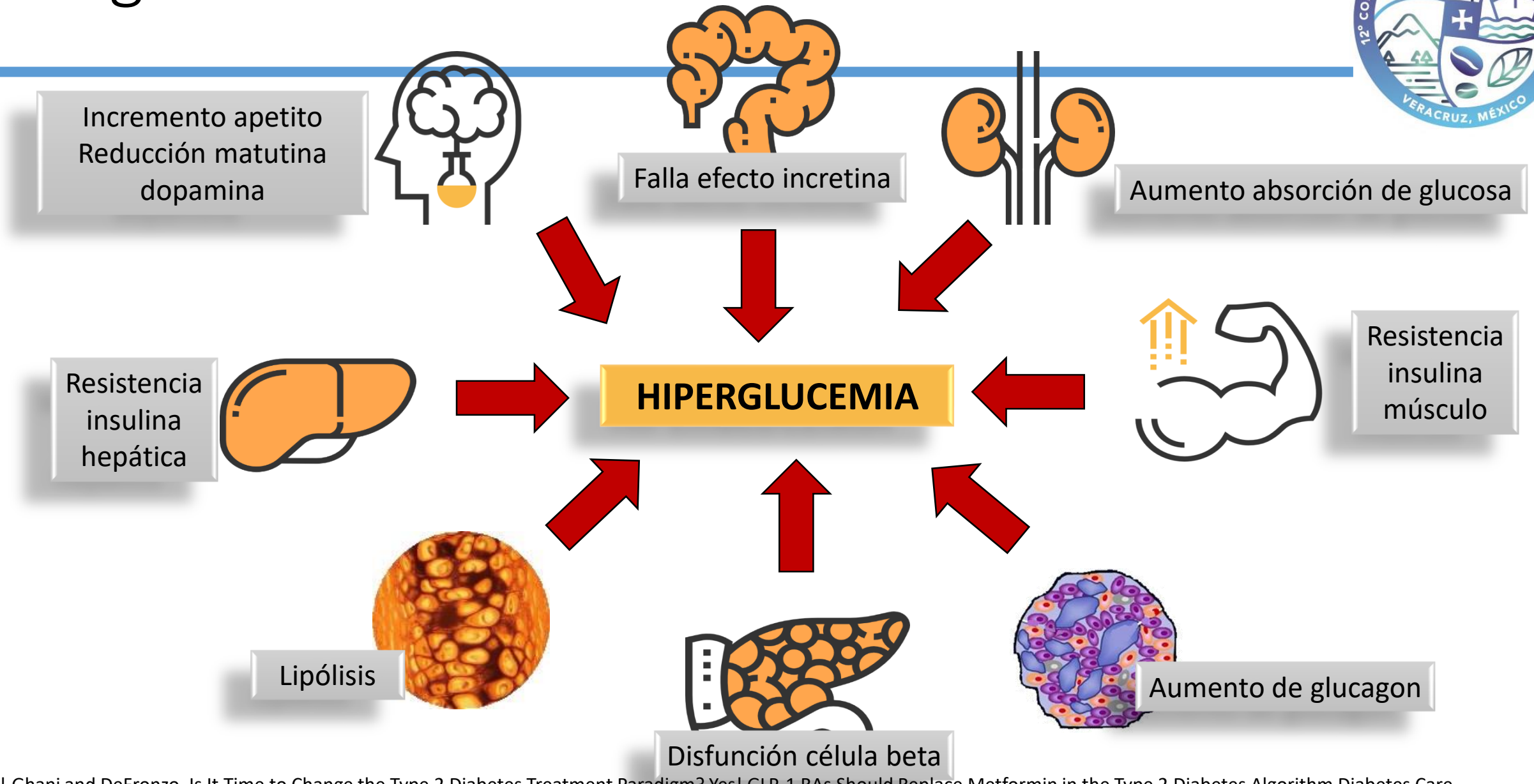
Strain and Paldánius. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation Cardiovasc Diabetol (2018) 17:57

Del gran triunvirato al atroz onceavo



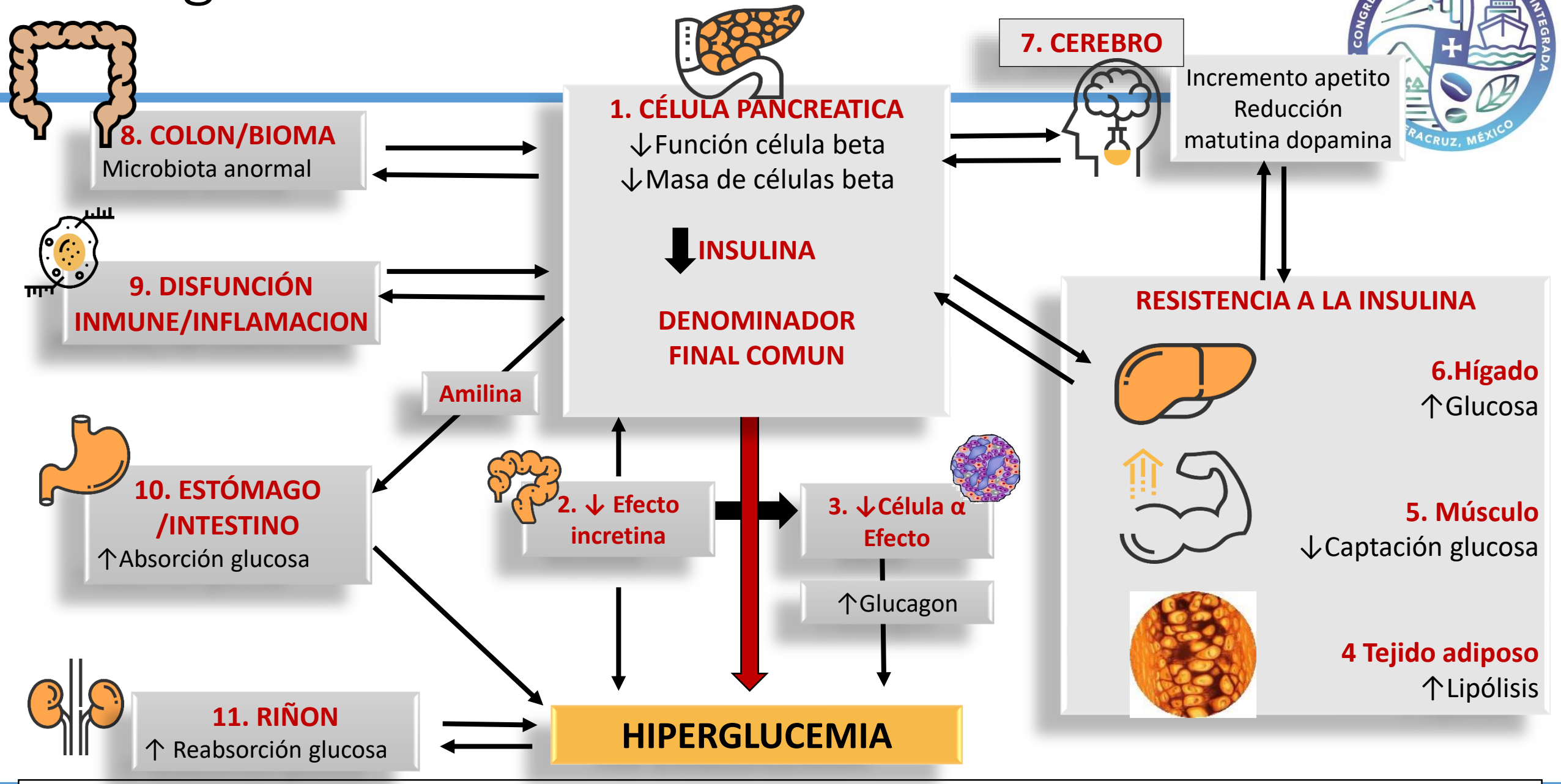
Defronzo R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*(4), 773–795. doi:10.2337/db09-9028

Del gran triunvirato al atroz onceavo



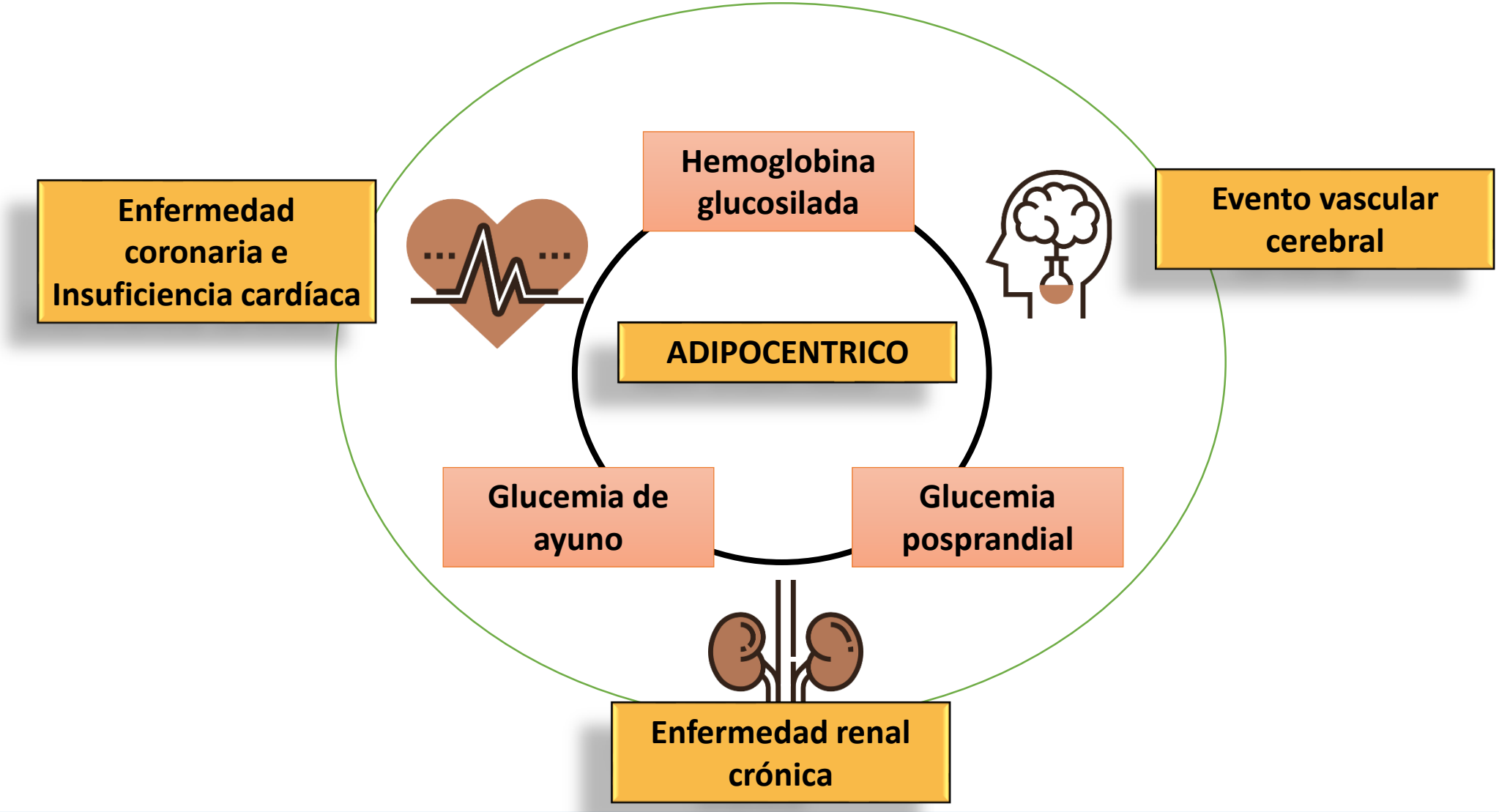
Abdul-Ghani and DeFronzo. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm Diabetes Care 2017;40:1121–1127 | https://doi.org/10.2337/dc16-2368

Del gran triunvirato al atroz onceavo



Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin, J. R., 3rd, & Aguilar, R. B. (2016). *Diabetes care*, *39*(2), 179–186. doi:10.2337/dc15-1585

Cambio de paradigma



Fármacos clásicos

METFORMINA

Continua siendo el fármaco de primera elección en pacientes con o sin riesgo cardiovascular

Estudio HOME
SPREAD-DIMCAD
Se relacionó hasta con 40% de reducción de RCV

UKPDS 34

Metformina redujo IAM en un 39%, muerte coronaria en un 50% y accidente cerebrovascular en un 41% durante un período de 10,7

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854865.

Mantuvo la supervivencia en su extensión de 8 a 10 años

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:15771589.

Fármacos clásicos

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro- Vascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366: 1279e128

PIOGLITAZONA

El estudio IRIS demostró, a su vez, en individuos resistentes a la insulina, pero sin DM2 pero con accidente isquémico transitorio (AIT) reciente, que a los 4,8 años reducía en un 24% el EVC y el IAM HR 0,76 (p= 0,007).

ESTUDIO TOSCAT IT

PROACTIVE

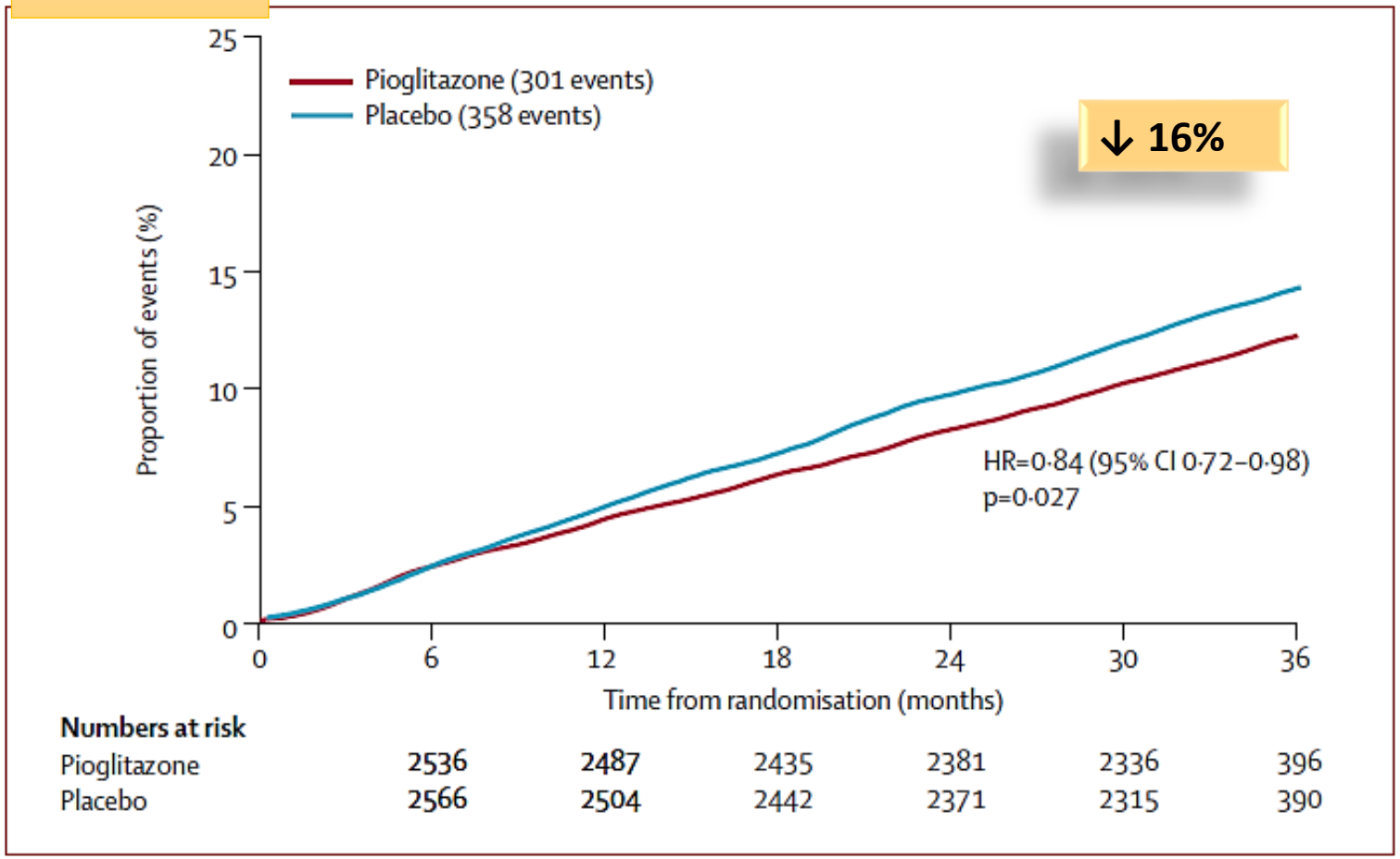


Figure 3: **Kaplan-Meier curve of time to main secondary endpoint***

*Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (excluding silent myocardial infarction), or stroke.

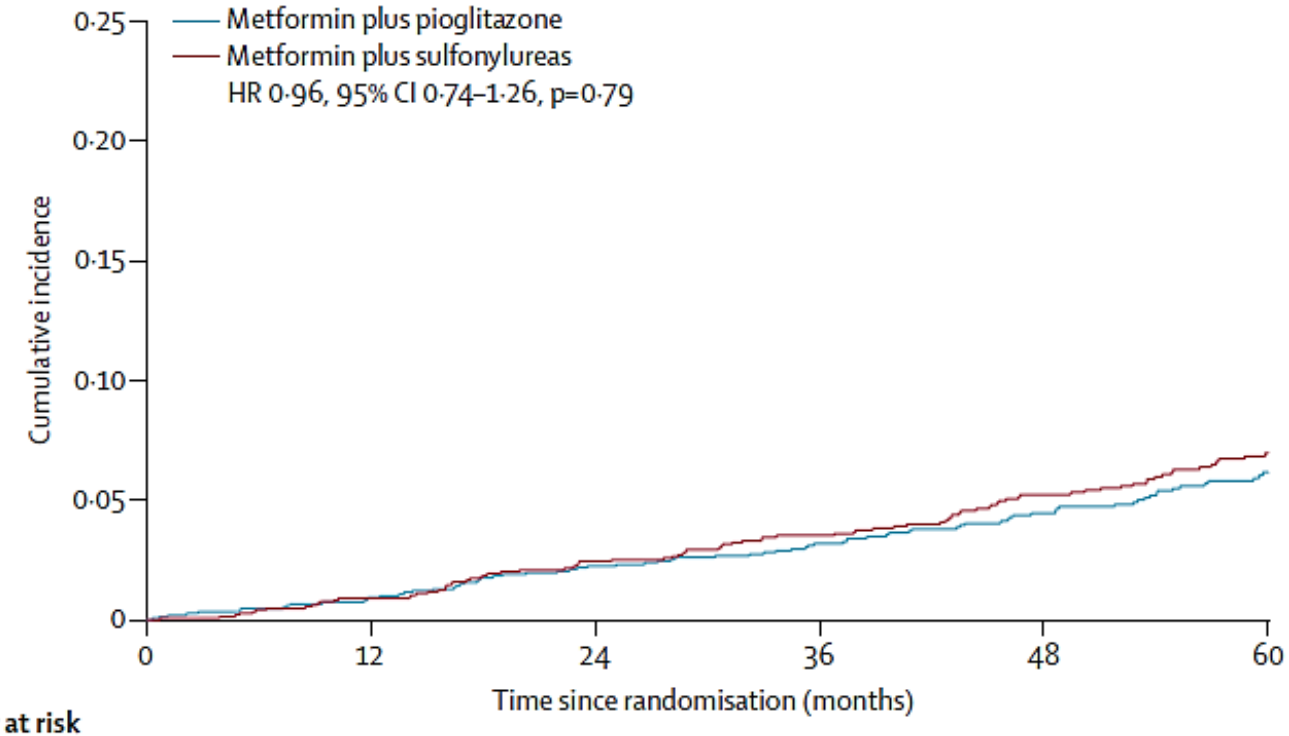
Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, Martinez S, Merovci A, Cersosimo E, Chilton RJ3, Iozzo P, Gastaldelli A, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes.Diabetes Care. 2017 Nov;40(11):1530-1536.

Fármacos clásicos

ESTUDIO TOSCA IT.

SULFONILUREAS

Sin incremento significativo de la Mortalidad CV



Number at risk (events)					
Metformin plus pioglitazone	1535 (14)	1462(19)	1393 (14)	1317 (16)	1097 (17)
Metformin plus sulfonylureas	1493 (14)	1432 (24)	1368 (15)	1291 (21)	1085 (17)

Figure 2: **Cumulative incidence of the composite primary outcome**
The primary composite outcome was the first occurrence of all-cause death, non-fatal myocardial infarction (including silent myocardial infarction), non-fatal stroke, or urgent coronary revascularisation. HR=hazard ratio.

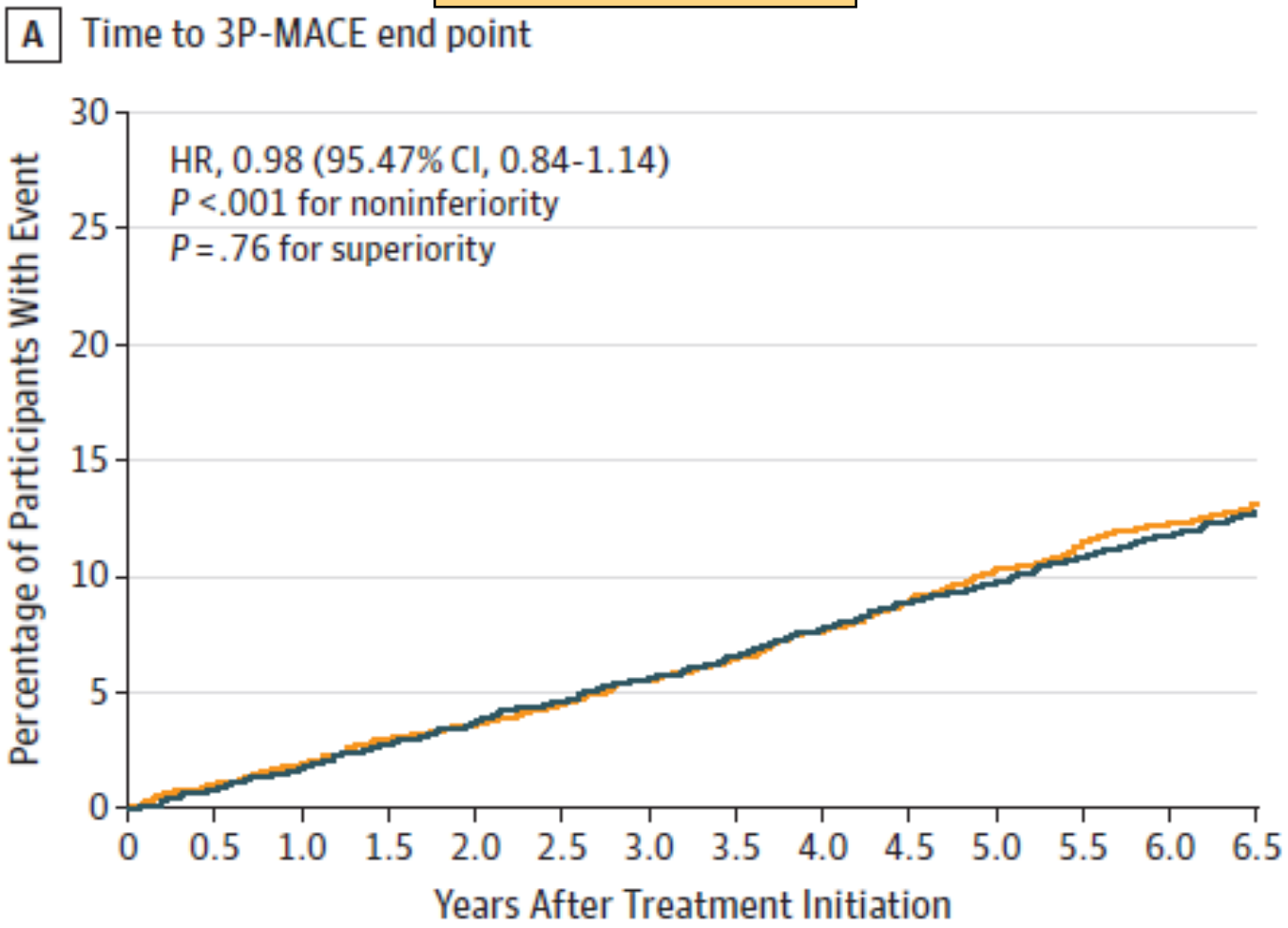
Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial Vaccaro, OlgaVaccaro, Olga et al. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 5, Issue 11, 887 - 897

Fármacos clásicos

ESTUDIO CAROLINA

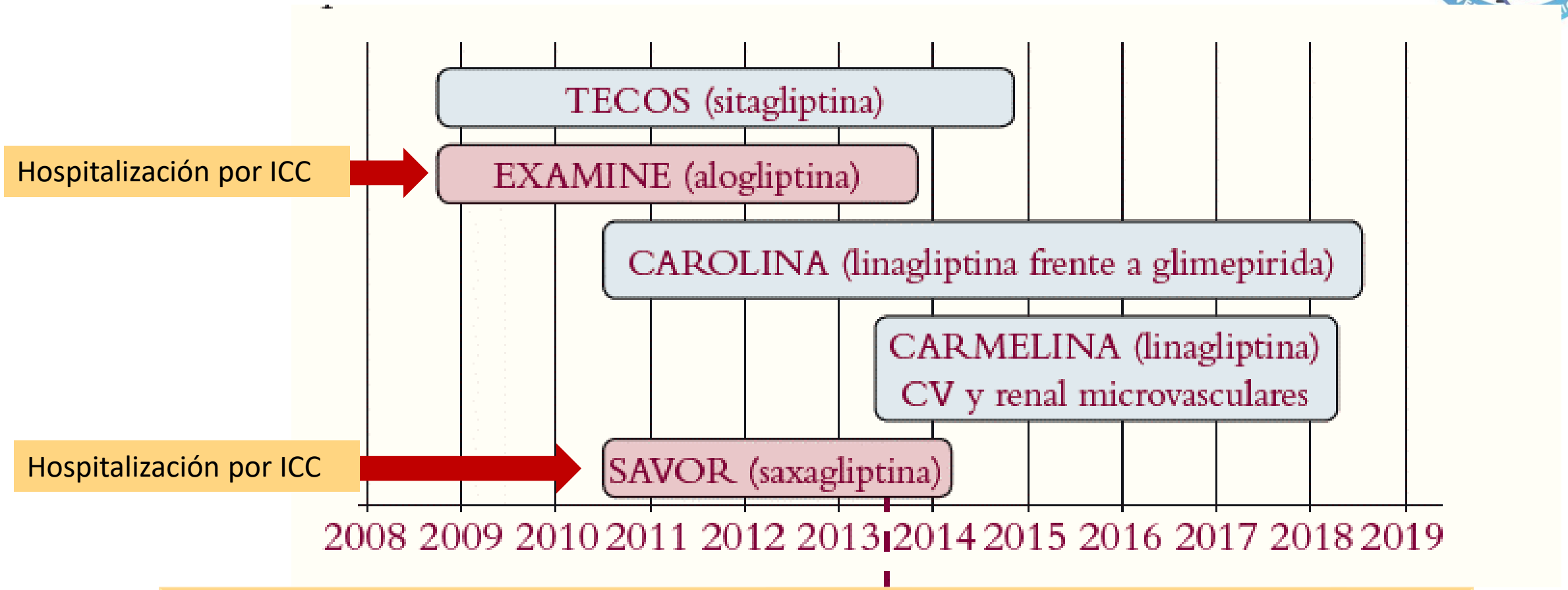
SULFONILUREAS

Sin incremento significativo de la Mortalidad CV al comparar con linagliptina



Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, WoerleHJ,et al ; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772.

Inhibidores de la DPP-4



Todos han cumplido el criterio de no- inferioridad para para el objetivo primario (MACE)

Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

Revolución en el tratamiento de la DM2

INHIBIDORES DE SGTL-2

EFECTO HEMODINAMICO PREDOMINANTE

AGONISTAS EL RECEPTOR GLP-1

EFECTO FUNDAMENTALMENTE ATEROGENICO

BENEFICIOS METABOLICOS, CARDIOVASCULARES Y RENALES

Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

Inhibidores de la SGTL-2

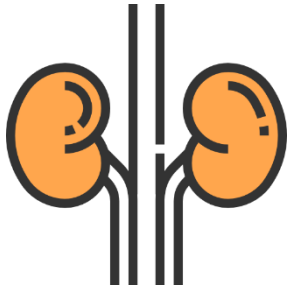
INHIBIDORES DE SGTL-2

Efectos Cardiovasculares

- EFECTOS METABOLICOS → ↓Glucotoxicidad ↓ Lipotoxicidad ↓ Acido úrico
- EFECTOS DIRECTOS EN EL MIOCARDIO → ↑Cetogénesis (hidroxibutarato) Inhibición de (NHE-1)
- EFECTOS HEMODINAMICOS
  - Diurésis osmótica → ↓ Precarga y poscarga
  - Hemoconcentración → ↑Aporte de O2

Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

Inhibidores de la SGTL-2



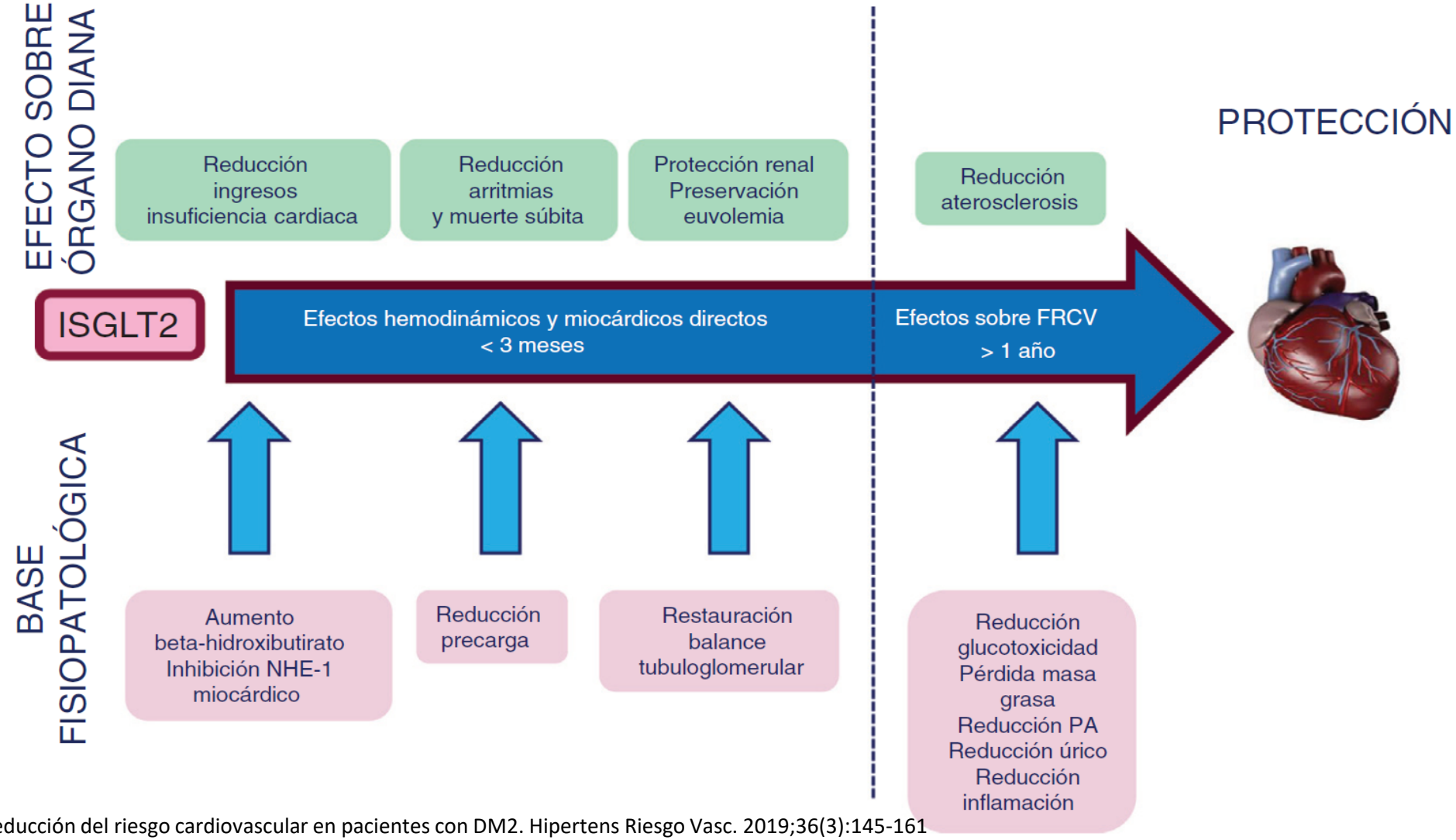
INHIBIDORES DE SGTL-2

Efectos Renales

- EFECTOS METABOLICOS → ↓Glucotoxicidad ↓ Reabsorción de Na y glucosa en el túbulo próximal
- EFECTOS HEMODINAMICOS SISTEMICOS → ↓ Presión arterial
- EFECTOS HEMODINAMICOS INTRARRENALES → Restaurar el balance tubulointersticial
- EFECTOS TUBULINTERSTICIALES → ↓Glucotoxicidad ↓Proteinuria ↓Vías inflamatorias y antifibróticas

Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

Inhibidores de la SGTL-2



Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

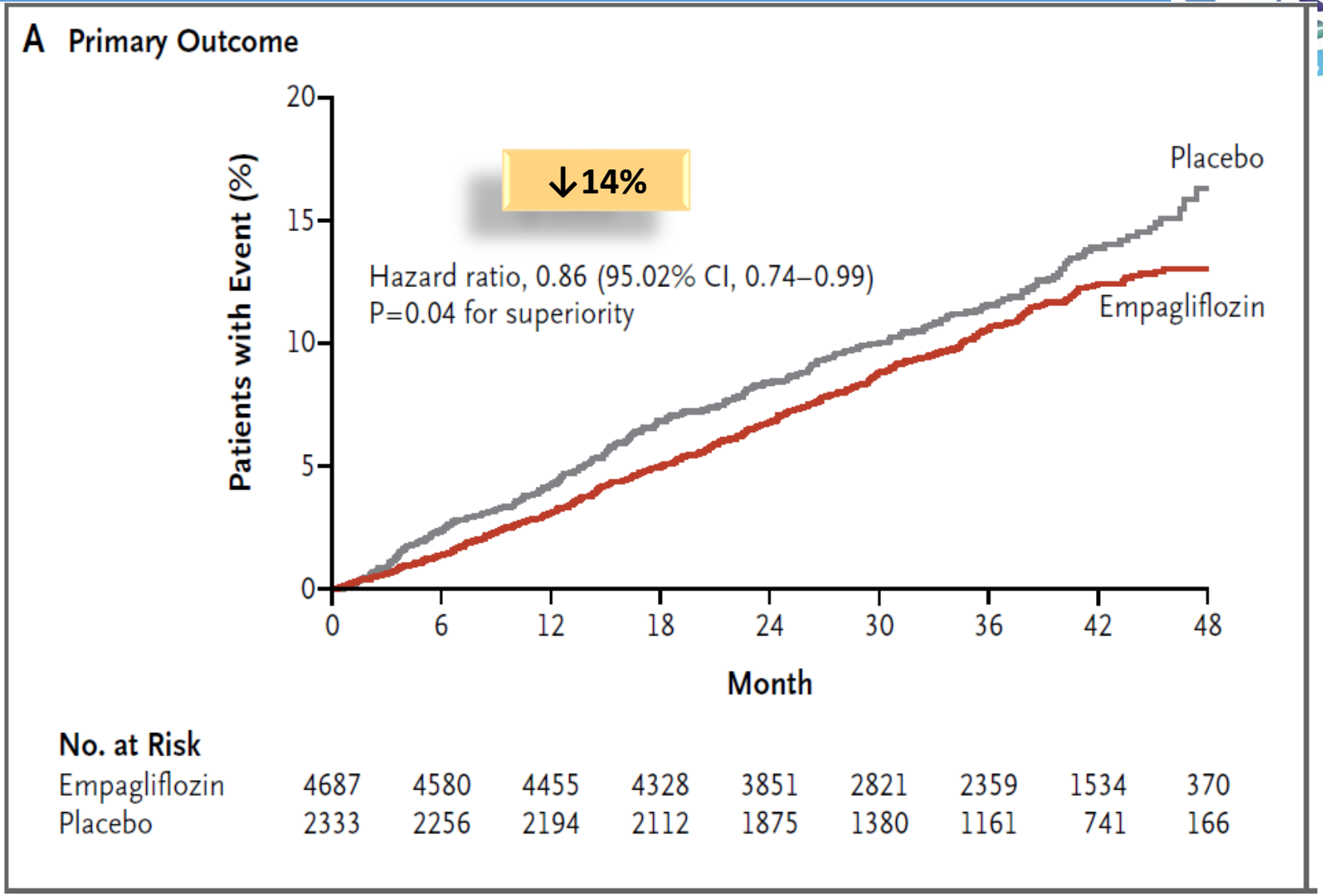
Inhibidores de la SGTL-2

EMPAGLIFOZINA

EMPAREG- OUTCOME

↓MORTALIDAD CV
↓POR TODAS LAS CAUSAS
↓INGRESO POR ICC
↓PROGRESIÓN DE ERC

En prevención secundaria



Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373: 2117e2128.

Inhibidores de la SGTL-2

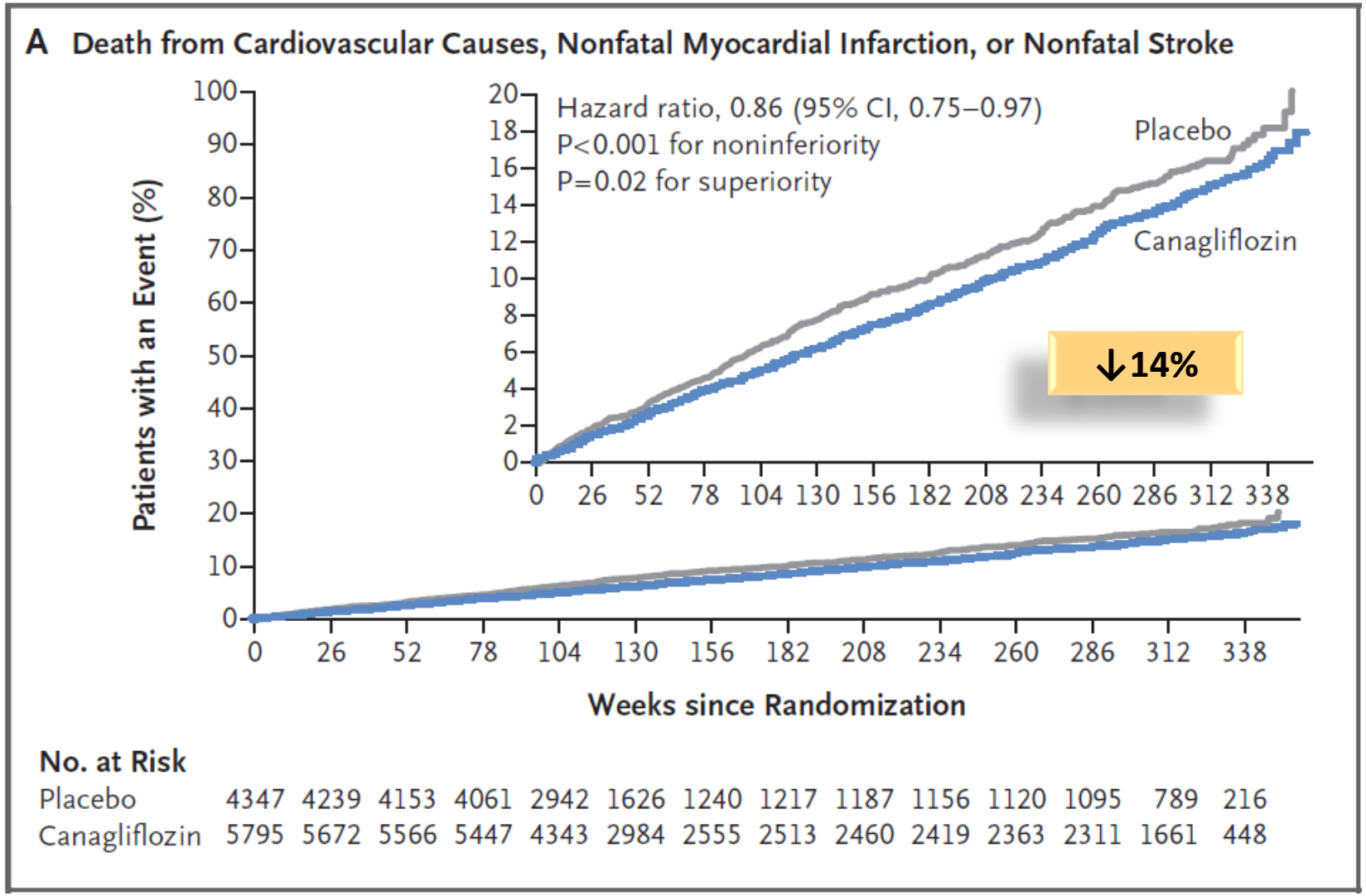
CANAGLIFOZIN

CANVAS

↓ INGRESO POR ICC

↓NO SIGNIFICANCIA DE LOS COMPONENTES POR SEPARADO NI MORTALIDAD CV O POR TODAS LAS CAUSAS

Prevención primaria y secundaria



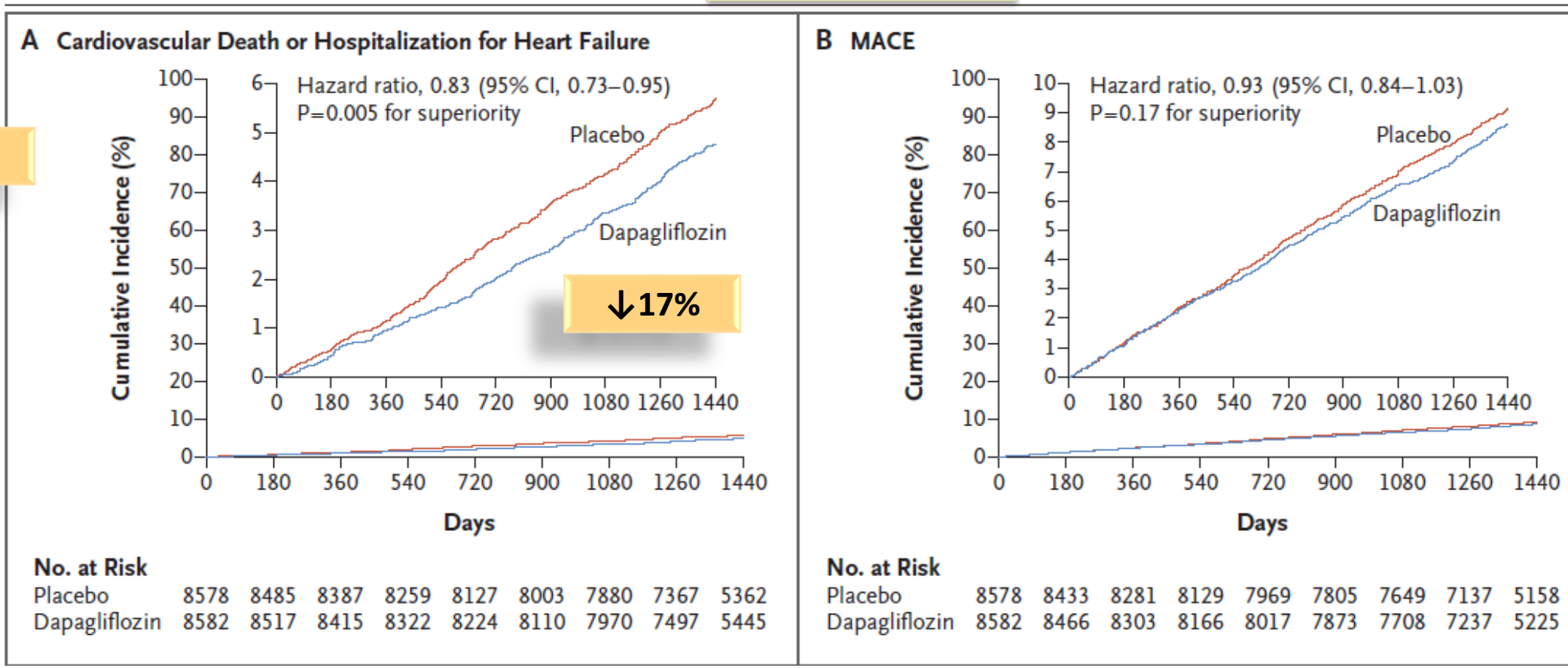
↓14%

Neal B, Perkovic V, Mahaffey K W., de Zeeuw D, Fulcher G, et al for the CANVAS Program Collaborative Group*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. NEJM. 2017

Inhibidores de la SGTL-2

DECLARE-TIMI

DAPAGLIFOZIN



ESTUDIO CREDENCE

Neal B, Perkovic V, Mahaffey K W., de Zeeuw D, Fulcher G, et al for the CANVAS Program Collaborative Group*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. NEJM. 2017

Agonistas del GLp-1

AGONISTAS DEL GLP-1

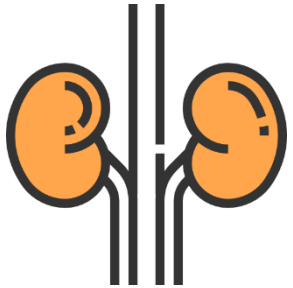
Efectos Cardiovasculares

EFECTOS DIRECTOS → ↓ANTIATEROESCLERÓTICOS (Músculo liso arterias coronarias

EFECTOS INDIRECTOS → ↓ Glucotoxicidad, lipotoxicidad
↑ Natriuresis
↓ Presión arterial

Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

Agonistas del GLp-1



AGONISTAS DEL GLP-1

Efectos Renales

EFECTOS SISTEMICOS → ↓ Glucotoxicidad, lipotoxicidad
↓ Peso corporal
↓ Presión arterial

EFECTOS HEMODINAMICOS → EJE ENTERORENAL
↓NHE-3 en el túbulo proximal
↓ Expresión de SGTL-2

EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS → ↓Inflamación y factores de crecimiento (TGF-B)
↓ Infiltración de macrófagos, estrés oxidativo y acumulación de colágeno renal

Giorgo,Martínez. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Hipertens Riesgo Vasc. 2019;36(3):145-161

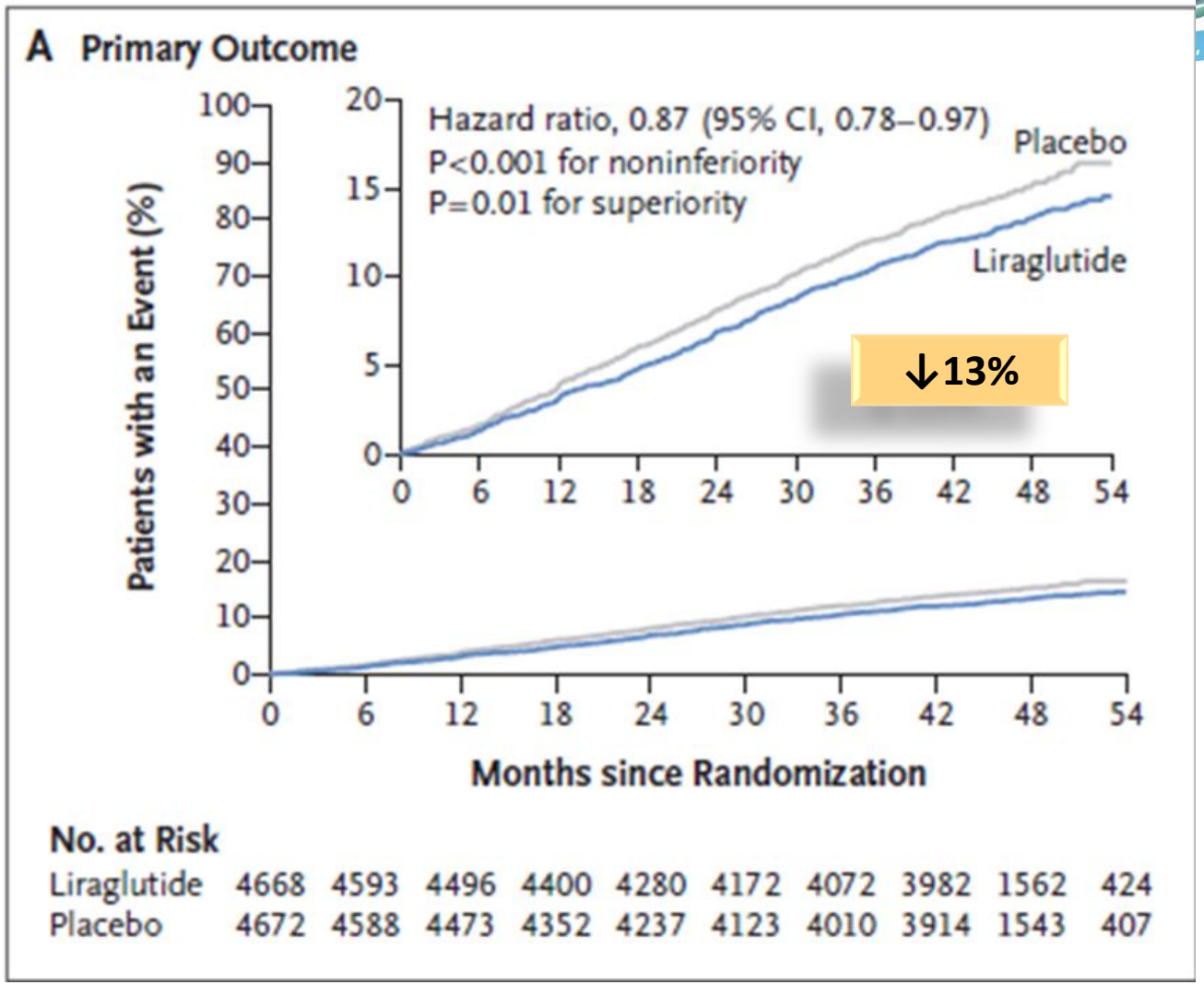
Agonistas del GLp-1

LIRAGLUTIDE

LEADER

↓MORTALIDAD CV
↓POR TODAS LAS CAUSAS
↓ PROGRESION ERC

↓IAM Y EVC NO SIGNIFICATIVO



En prevención primaria y secundaria

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jun 13

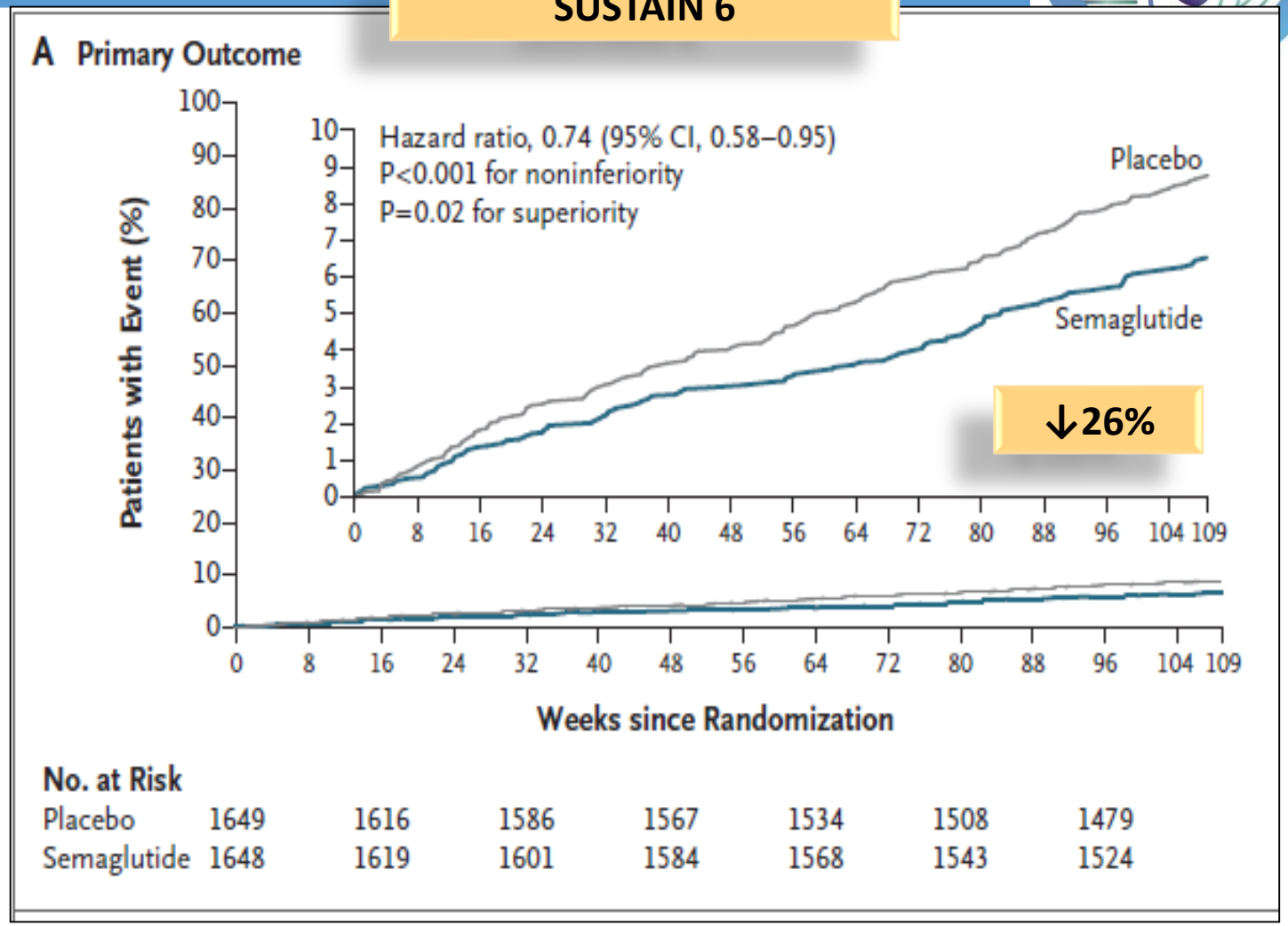
Agonistas del GLp-1

SEMAGLUTIDE

↓PROGRESION RENAL

↓ICTUS NO MORTAL COMPONENTE MAS SIGNIFICATIVO

SUSTAIN 6



Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Sep 15.

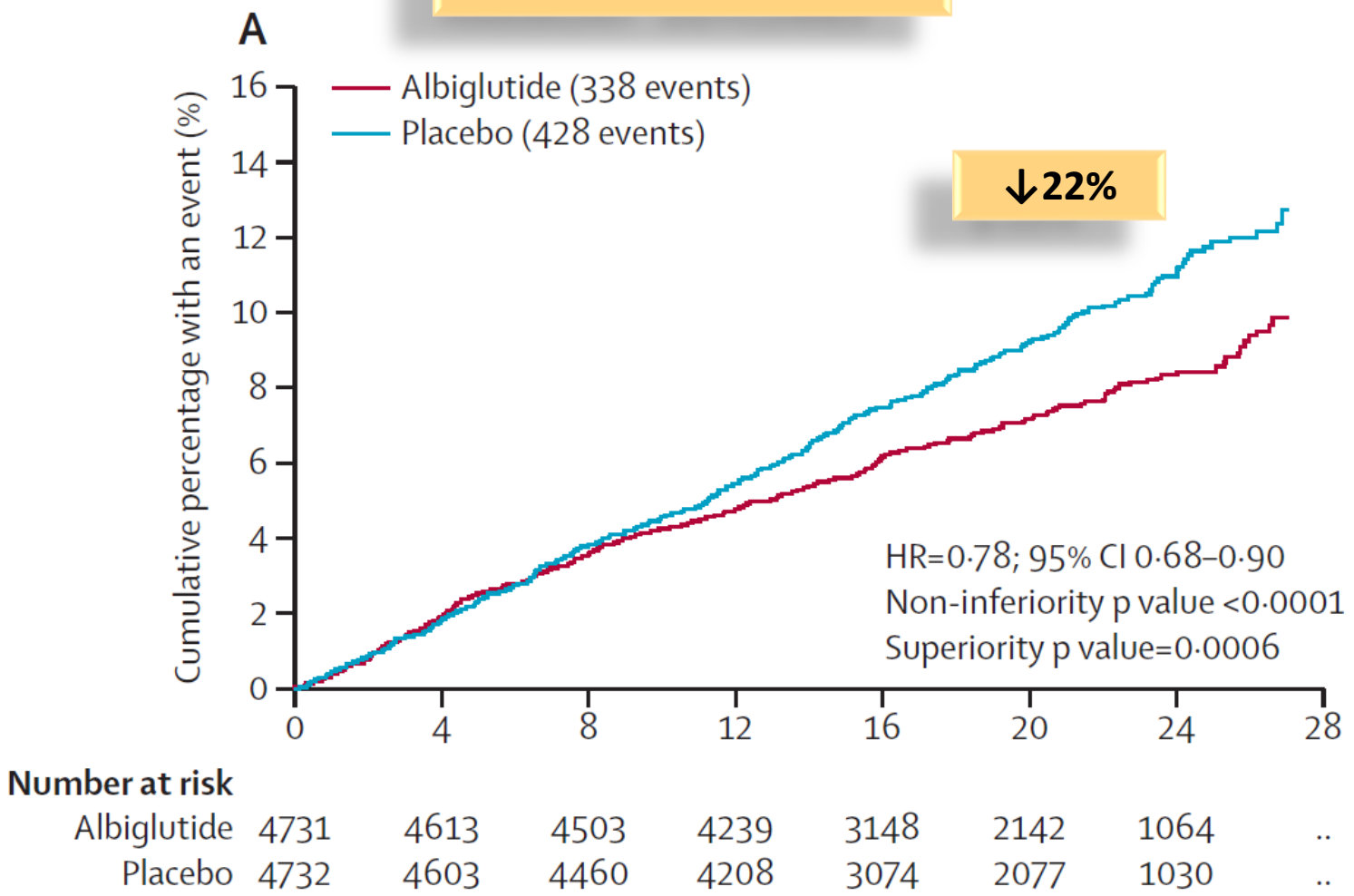
Agonistas del GLp-1

ALBIGLUTIDE

↓IAM NO MORTAL
COMPONENTE MAS SIGNIFICATIVO

NO SIGNIFICATIVA PARA
LOS DEMAS COMPONENTES

HARMONY OUTCOMES



Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial
Hernandez, Adrian FDel Prato, Stefano et al. The Lancet, Volume 392, Issue 10157, 1519 - 1529

Agonistas del GLp-1

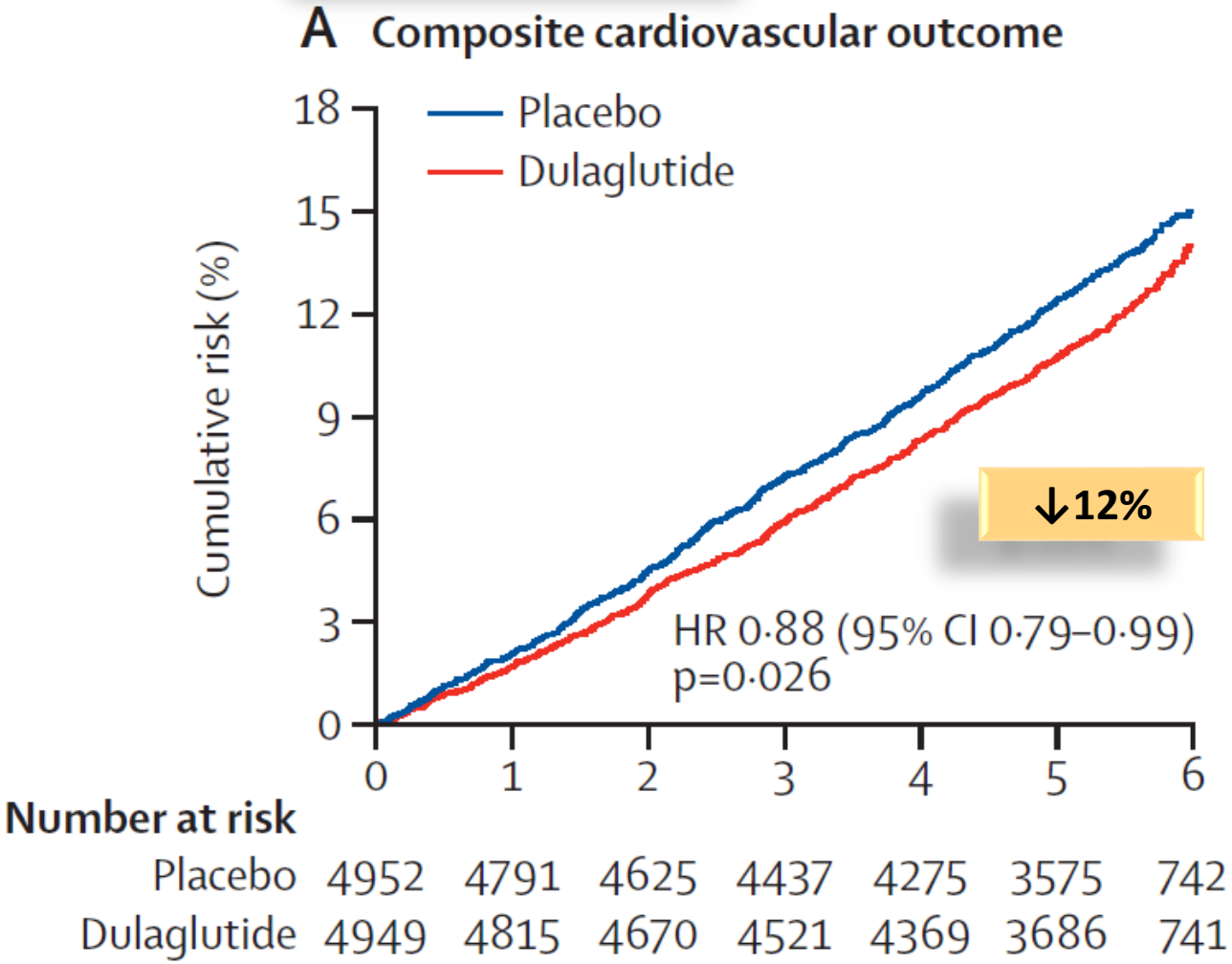
DULAGLUTIDE

↓EVC no fatal

No significativo para Muerte CV ni IAM no fatal

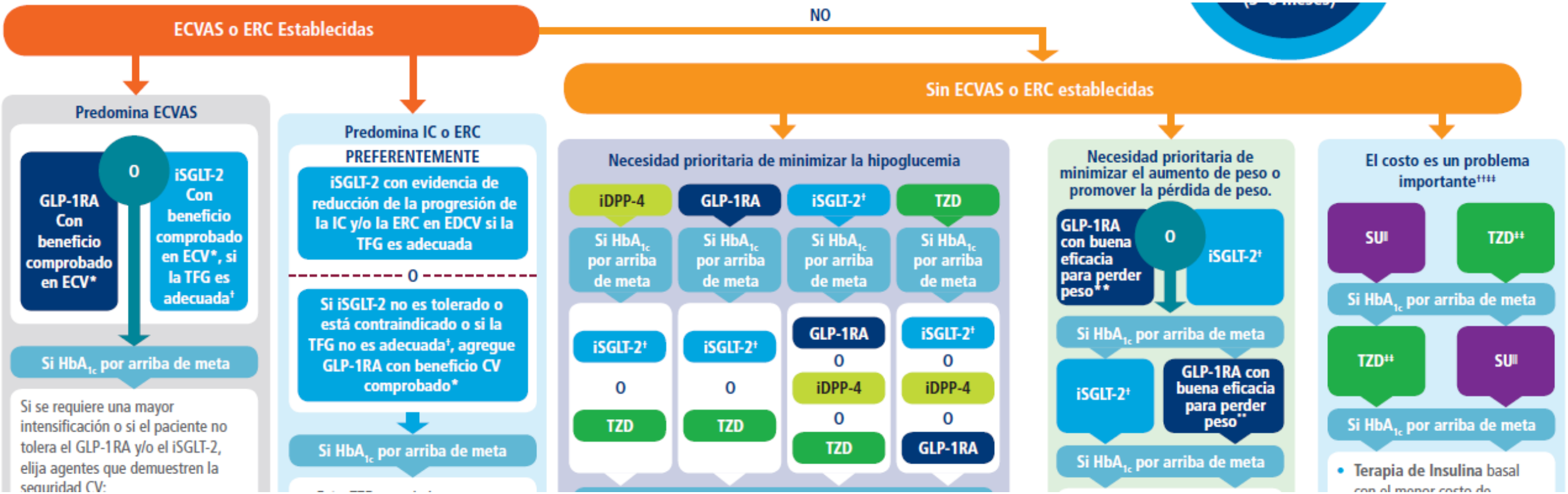
En prevención primaria y secundaria

REWIND



Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. Lancet 2019; 393: 31-39

Guías ADA 2019



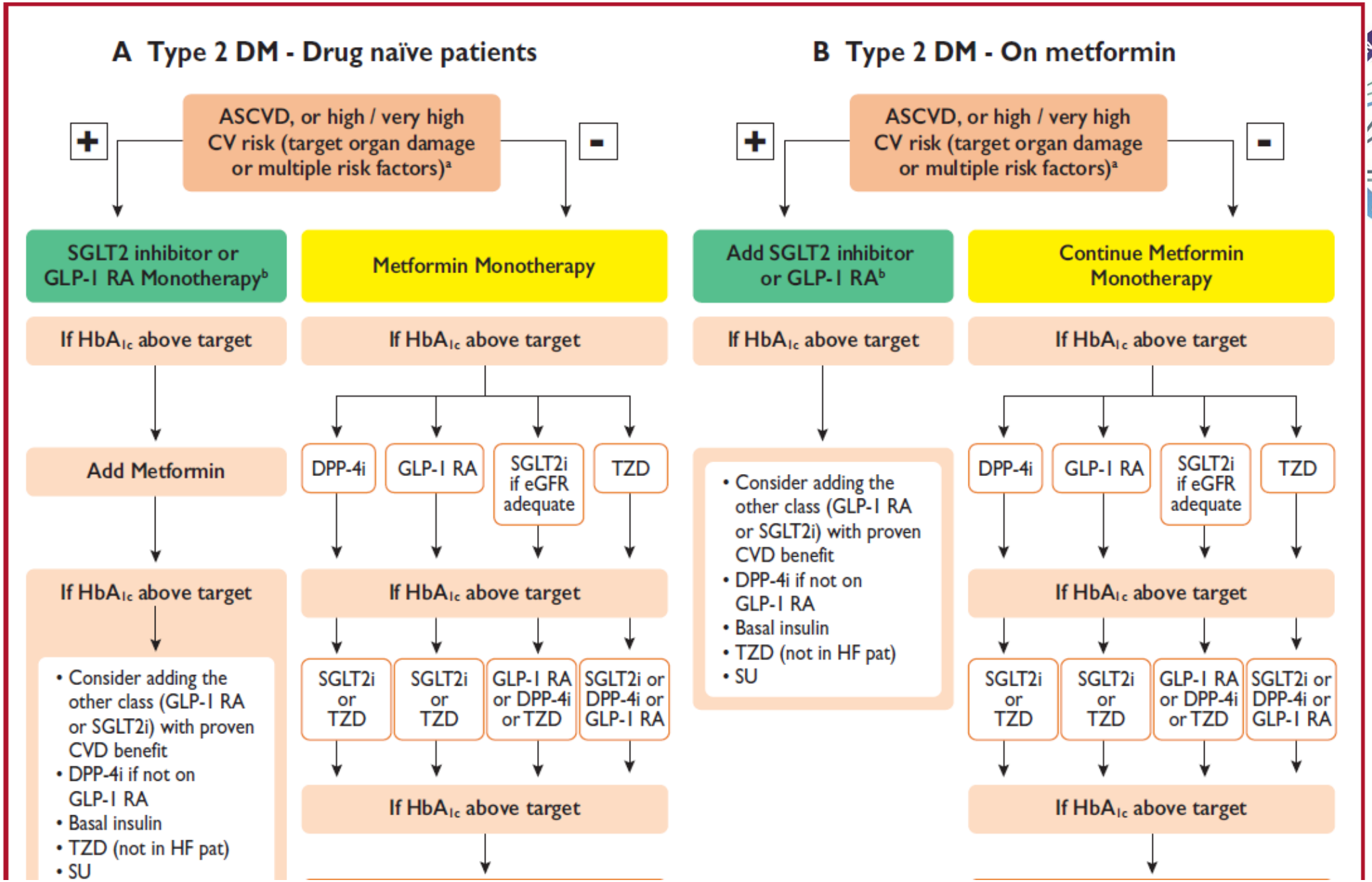
Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

Categorías de riesgo en pacientes con diabetes	
Muy alto riesgo	Pacientes con DM y **ECV establecida** **O bien**: • Daño a órgano blanco [A] • Tres o más factores de riesgo mayores [B] • Inicio temprano de DMT1 o larga evolución (> 20 años)
Alto Riesgo	Pacientes con **duración de diabetes ≤ 10 años**, sin daño a órgano blanco pero con cualquier otro factor de riesgo adicional
Moderado Riesgo	Pacientes jóvenes (DMT1 < 35 años o DMT2 < 50 años) con duración de DM < 10 años sin otros factores de riesgo

A. Proteinuria, falla renal < 30 ml/mint, HVI o RPD

B. Edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

Conclusiones

La diabetes ha cambiado los paradigmas

Necesitamos dejar atrás el glucocentrismo para abrazar el adipocentrismo

DIABETOLOGIA → **CARDIABETOLOGIA**

Conclusiones

- ALCANZAR METAS PRINCIPALES
  - ALCANZAR VALORES DE A1C REDUCIENDO EL RIESGO DE HIPOGLUCEMIAS
  - REDUCCION DE PESO
  - PREVENCION DE DESENLACES CARDIOVASCULARES
  - PROTECCION RENAL

Gracias