

IMPLICACIONES DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS EN LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

Dra. María Teresa Julián
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Mataró



Índice

1. Enfermedad cardiovascular y diabetes
2. Insuficiencia cardíaca y diabetes: Miocardiopatía diabética
3. Novedades terapéuticas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
4. Antidiabéticos y seguridad cardiovascular
5. Conclusiones

Enfermedad cardiovascular y diabetes

Type 2 diabetes significantly increases the risk of cardiovascular disease

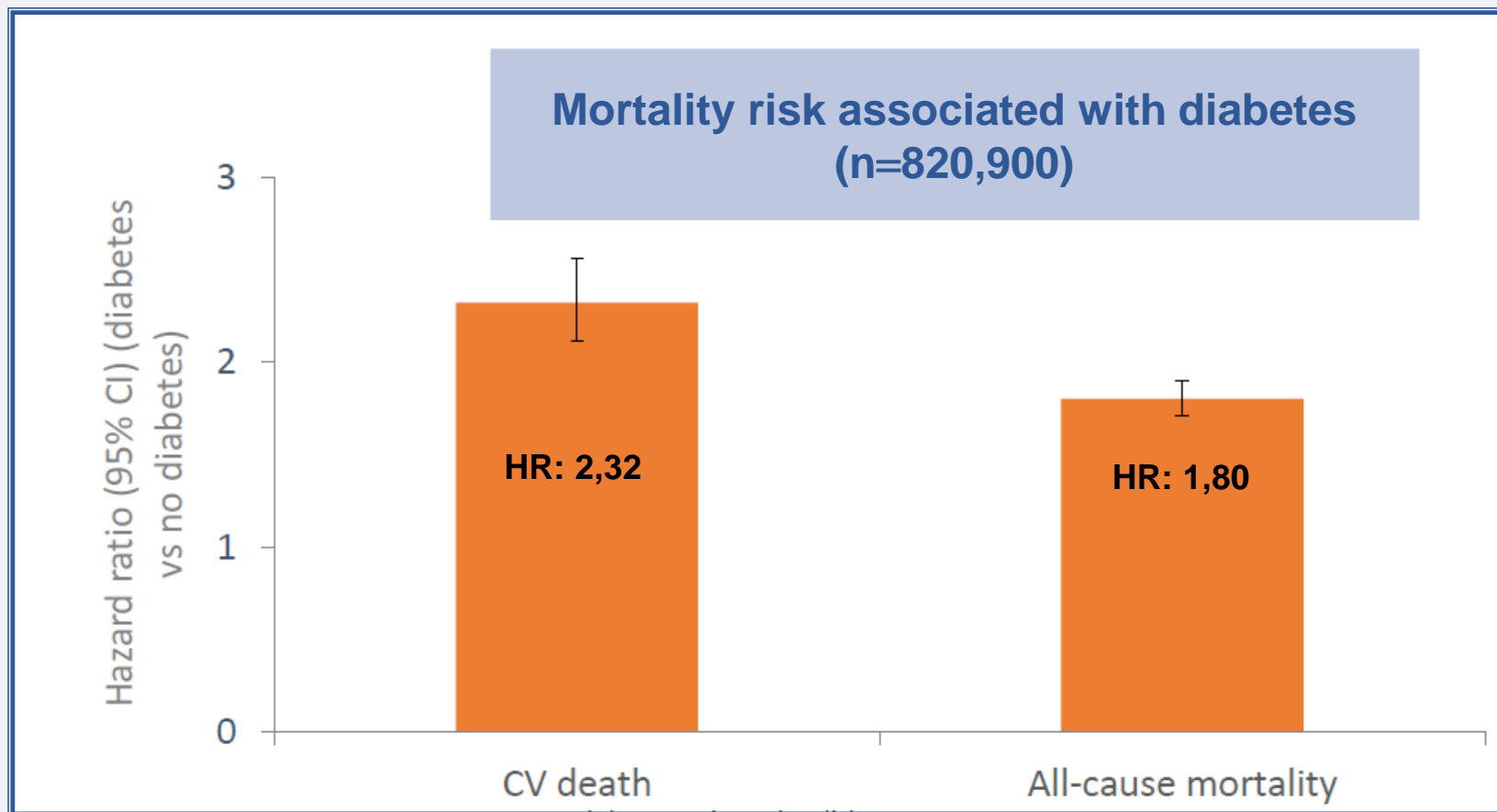
Overall, people with diabetes are 2-4 times more likely to develop cardiovascular disease than those without diabetes¹

	Increased risk (x-fold)
Stroke ^{2,3}	2-4
Transient ischemic attack ¹	2-6
Coronary heart disease ³	2
Coronary death ^{3,4}	2-3
Non-fatal myocardial infarction ³	2
Heart failure ¹	2-3
Peripheral vascular disease ¹	
Lower-limb amputation	15-40
Intermittent claudication	3-9



1. International Diabetes Federation. *Time to Act*. 2001. Available at: <http://www.idf.org/webdata/docs/Diabetes%20and%20CVD.pdf>. Accessed: 6 Feb, 2013.
2. Folsom AR, et al. *Diabetes Care* 1999;22:1077-83.
3. Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet* 2010;375:2215-22.
4. Huxley R, et al. *BMJ* 2006;332:73-8.

El 75% de la mortalidad a largo plazo de los diabéticos es de causa CV



Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people

Anoop Dinesh Shah, Claudia Langenberg, Eleni Rapsomaniki, Spiros Denaxas, Mar Pujades-Rodriguez, Chris P Gale, John Dearfield, Liam Smeeth, Adam Timmis, Harry Hemingway

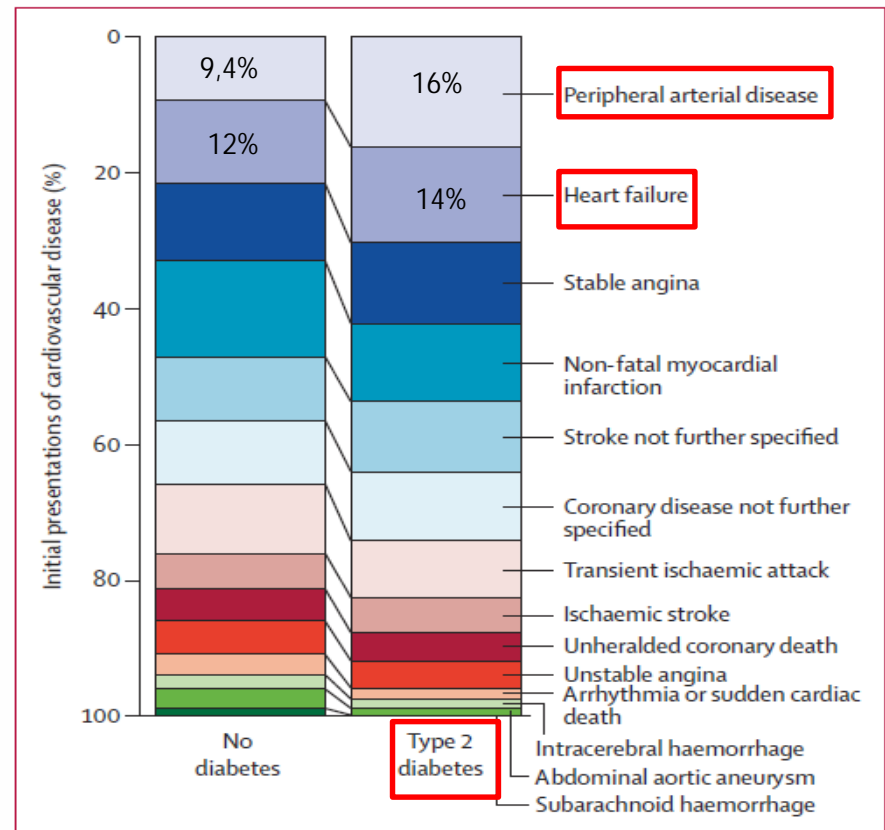


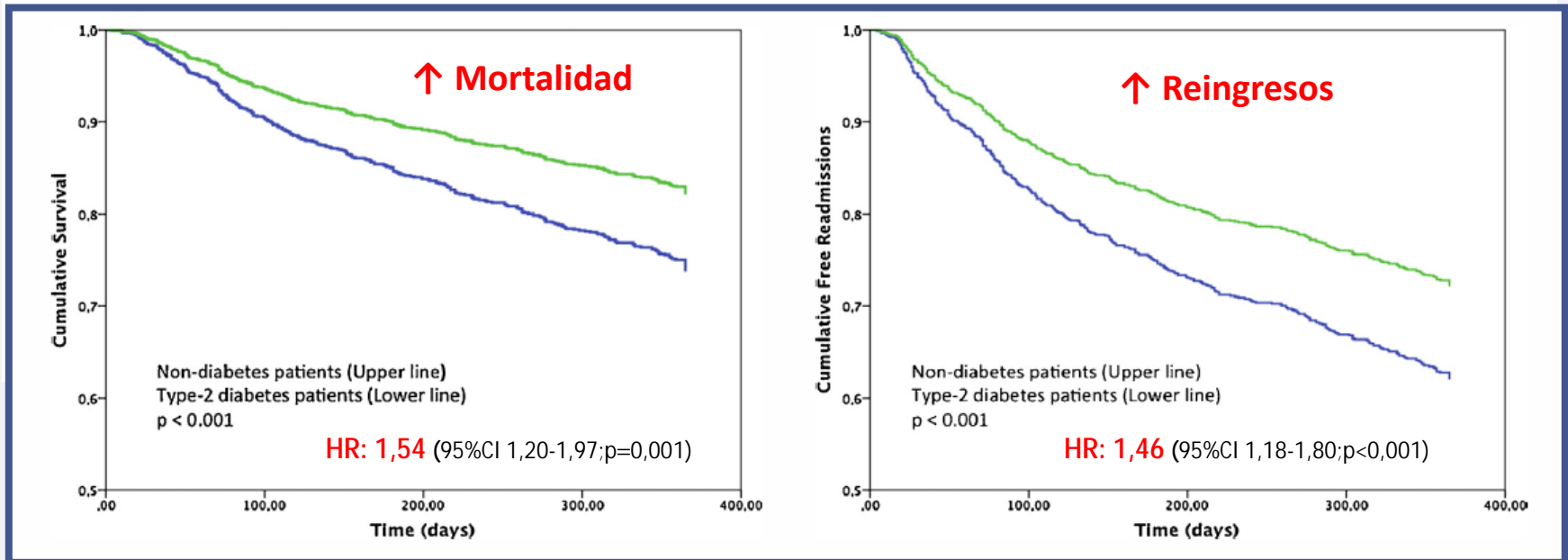
Figure 1: Distribution of initial presentations of cardiovascular diseases. Distribution of initial presentations of cardiovascular disease in participants with and without type 2 diabetes and no history of cardiovascular disease.

Interpretation Heart failure and peripheral arterial disease are the most common initial manifestations of cardiovascular disease in type 2 diabetes. The differences between relative risks of different cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes have implications for clinical risk assessment and trial design.

Insuficiencia cardíaca y diabetes

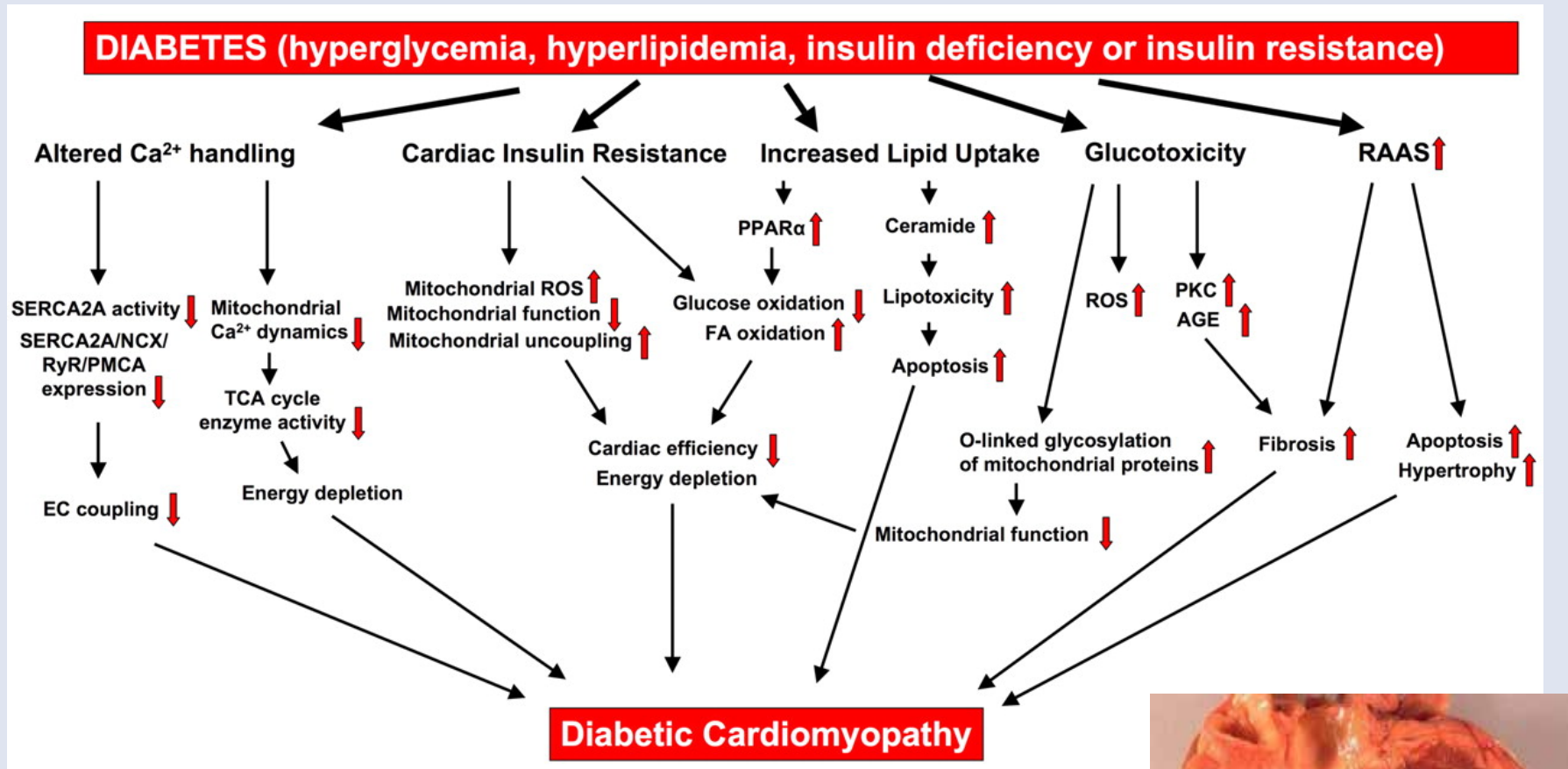
A considerar.....

1. Los pacientes con DM tienen mayor prevalencia de IC que los no DM.
2. La prevalencia de DM entre los pacientes con IC es del 30-35%.
3. Escasa evidencia del beneficio IECAS/ARAII/BB/antagonistas aldosterona en IC + DM2.
4. **IC + DM2 respecto a IC sin DM2.**

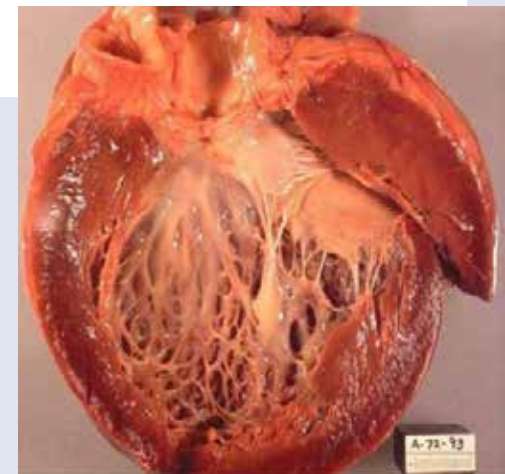


La diabetes es un potente factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC

Miocardopatía diabética: FISIOPATOLOGIA COMPLEJA



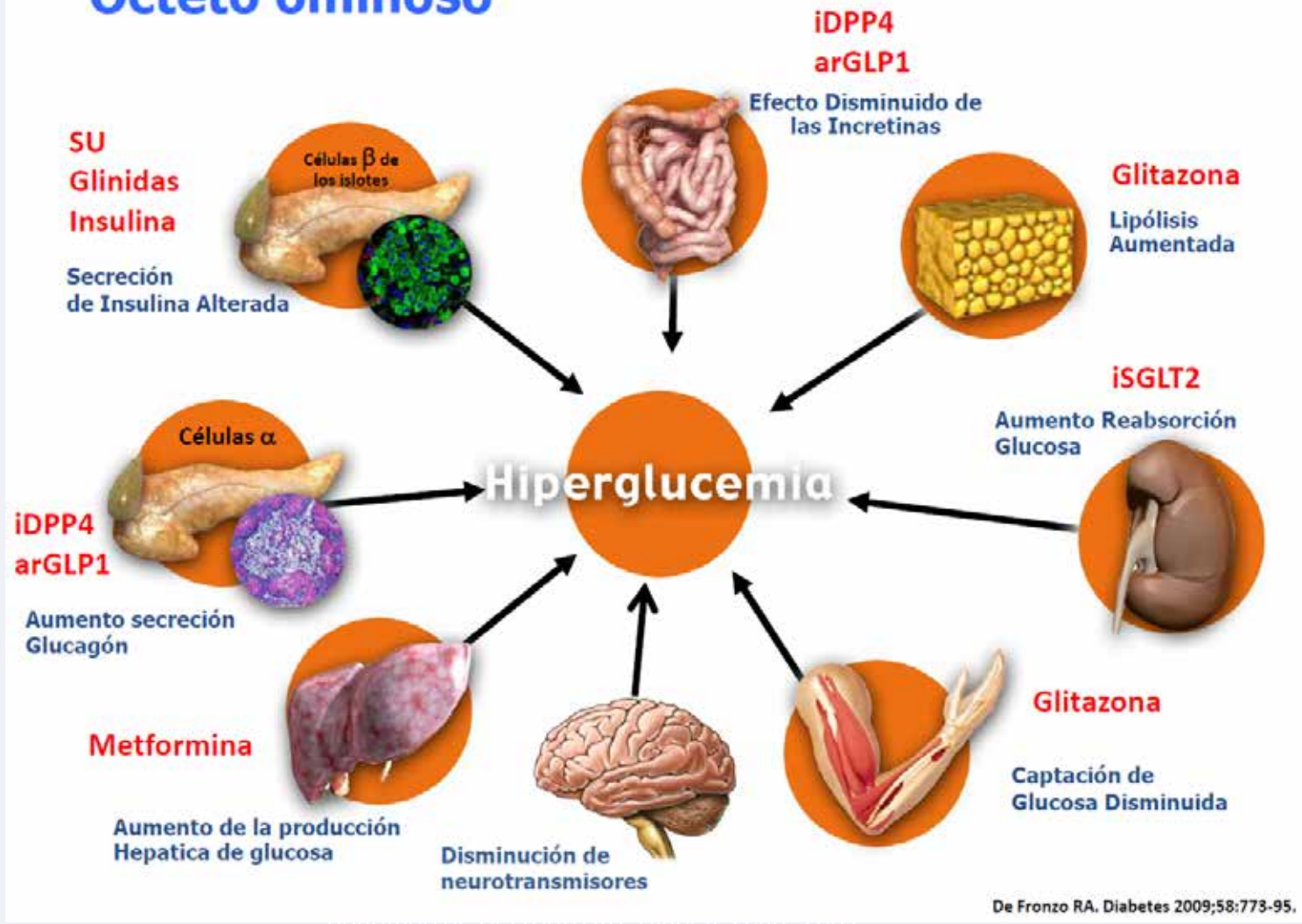
**INSUFICIENCIA CARDÍACA
DIASTÓLICA**



Novidades terapéuticas en el tratamiento de la DM2

Fisiopatología de la diabetes tipo 2

Octeto ominoso



Abordaje de la hiperglucemia: ENFOQUE CENTRADO EN EL PACIENTE

Consideraciones para el manejo de la hiperglucemia

Más estricto ← HbA1c 7% → Menos estricto

Riesgos potenciales de hipoglucemia y otros eventos adversos

Bajo

Alto

Duración de la enfermedad

Diagnóstico reciente

Larga

Expectativa de vida

Larga

Corta

Importancia de las comorbilidades

Ausentes

Pocas/moderadas

Severas

Complicaciones vasculares establecidas

Ausentes

Pocas/moderadas

Severas

Actitud del paciente y expectativa de compromiso en el tratamiento

Altamente motivado, adherente
Excelentes capacidad para auto-cuidado

Poco motivado, no adherente
baja capacidad para auto-cuidado

Recursos, apoyo del sistema

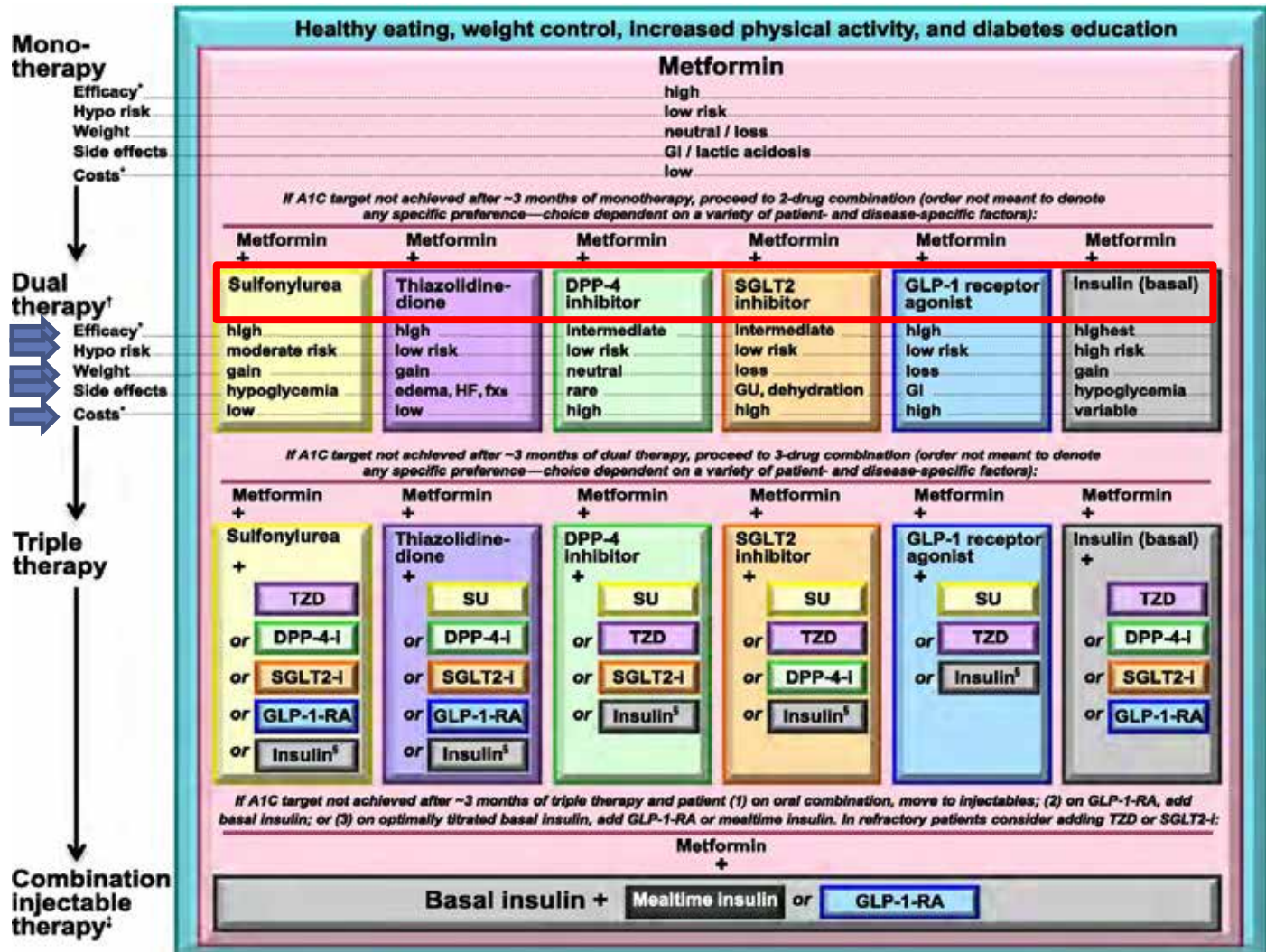
Presentes

Limitados

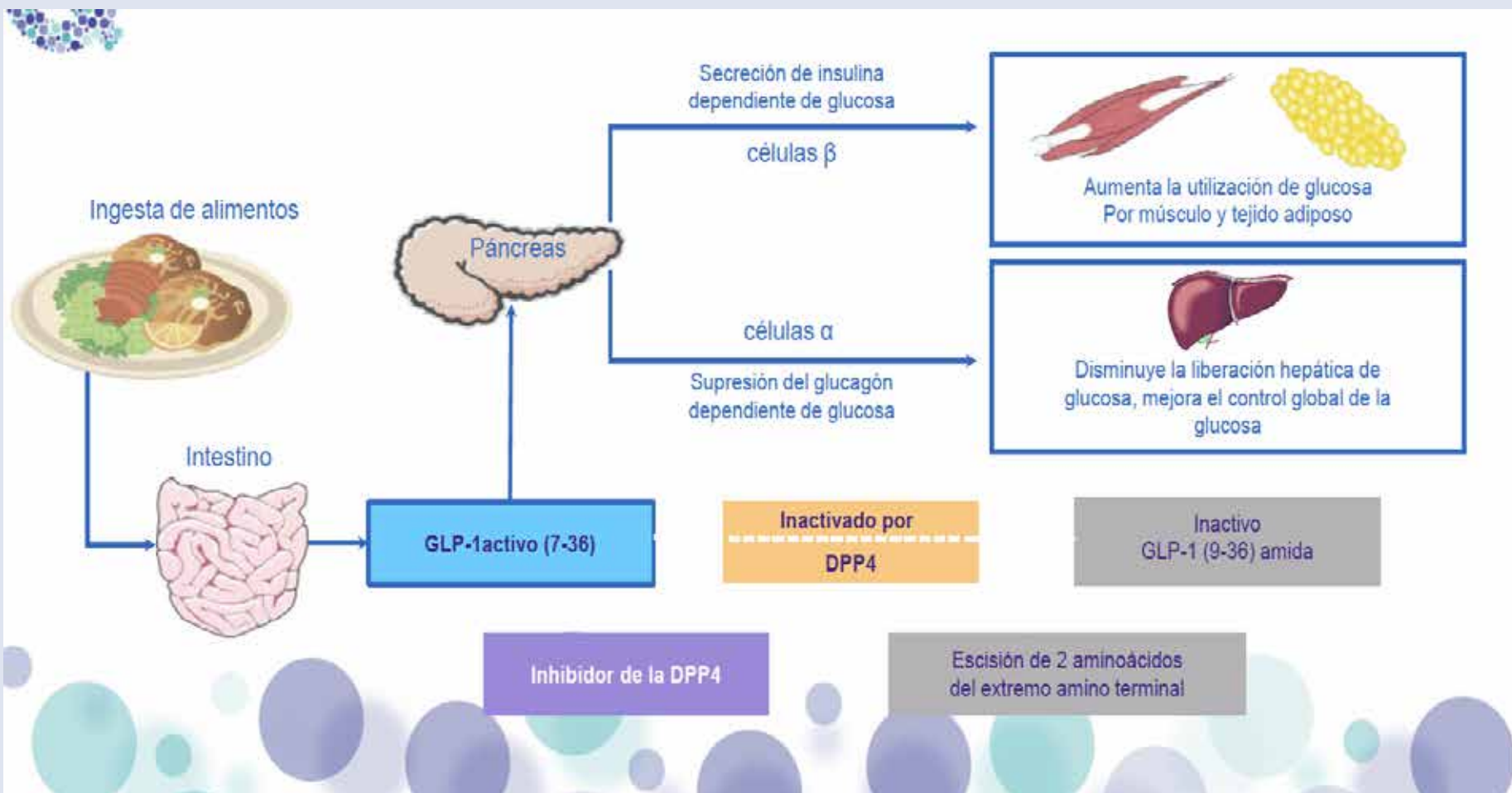
HABITUALMENTE MODIFICABLES

POTENCIALMENTE MODIFICABLES

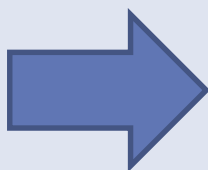
Tratamiento de la DM2



Inhibidores del DPPIV

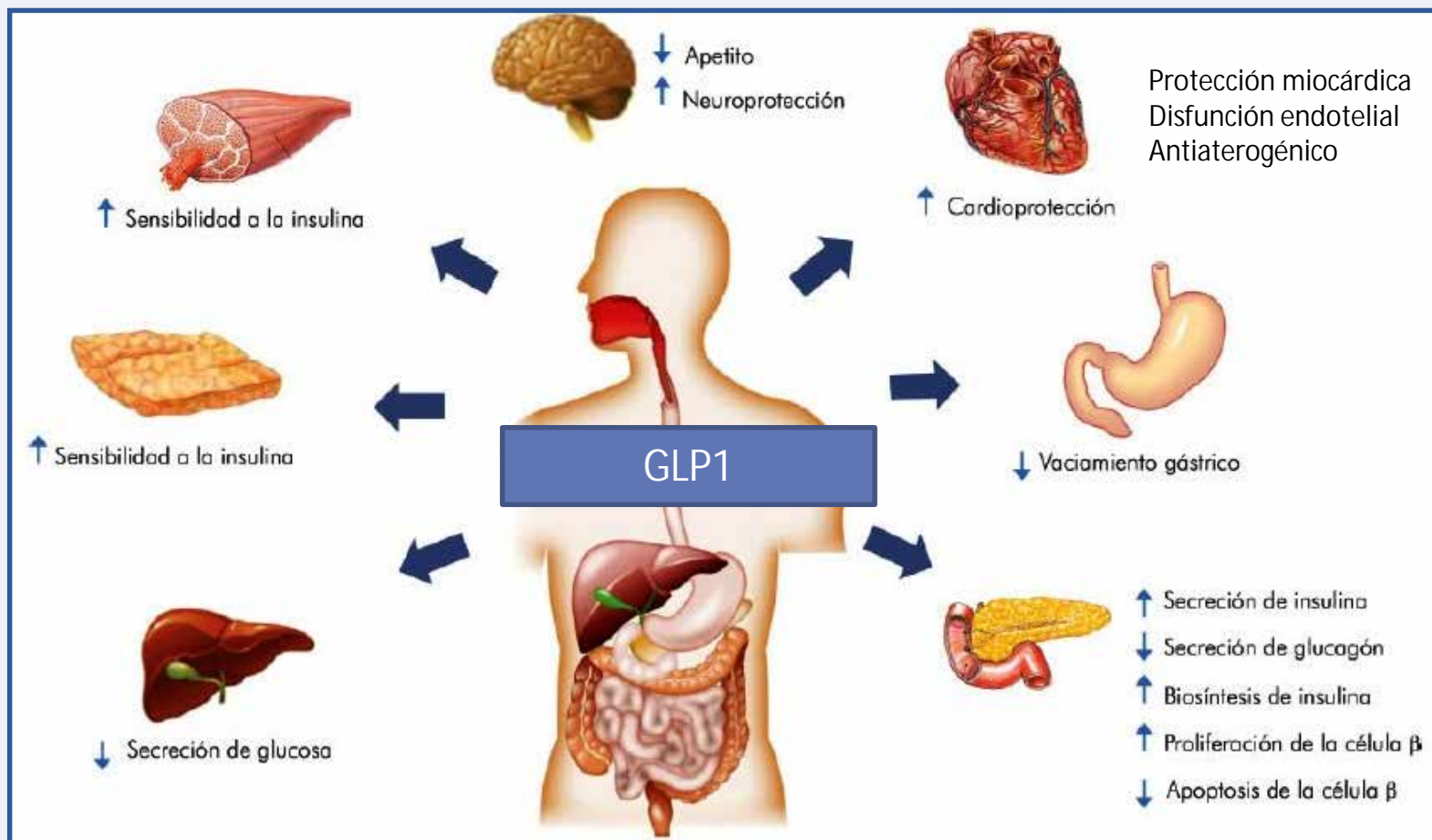


↓ HbA1c 0,6-1%
No hipoglucemias
No ganancia de peso
Insuficiencia renal
Gran tolerabilidad
Administración oral

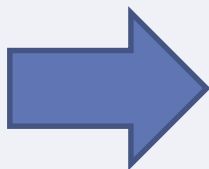


SITAGLIPTINA
VILDAGLIPTINA
LINAGLIPTINA
SAXAGLIPTINA
ALOGLIPTINA

Análogos del receptor del GLP1



↓ HbA1c 1-2%
↓ Peso (3-6 kg)
↓ TAS 2-8 mmHg
↓ LDL, TGL, AGL y ↑ HDL
Buena tolerabilidad
No hipoglucemias
Administración sc



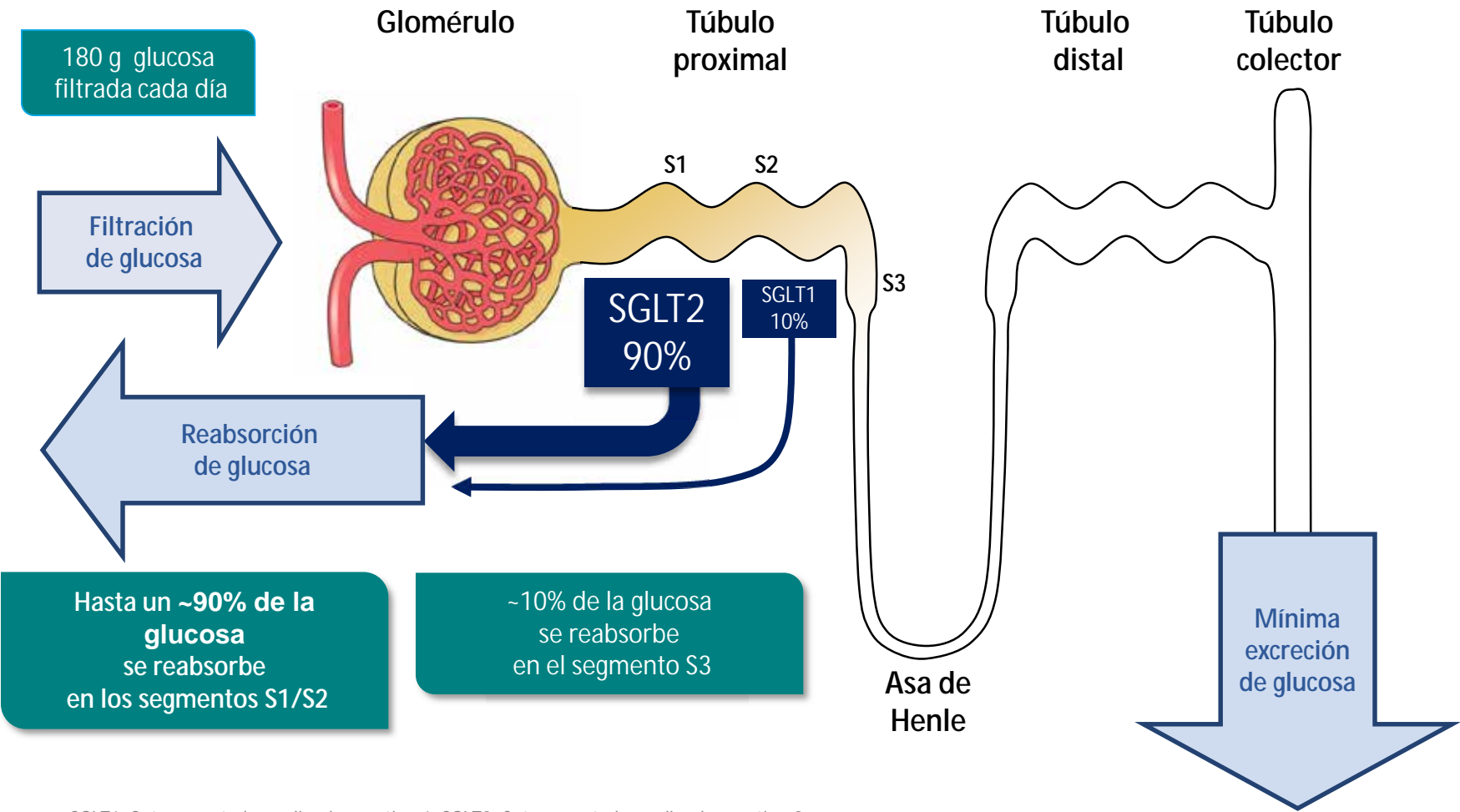
ACCION CORTA

Lixisenatide (Lyxumia®)
Exenatide (Byetta®)

ACCION PROLONGADA

Liraglutide (Victoza®)
Exenatide LAR (Bydureon®)
Albiglutide (Eperzan®)
Dulaglutide (Trulicity®)

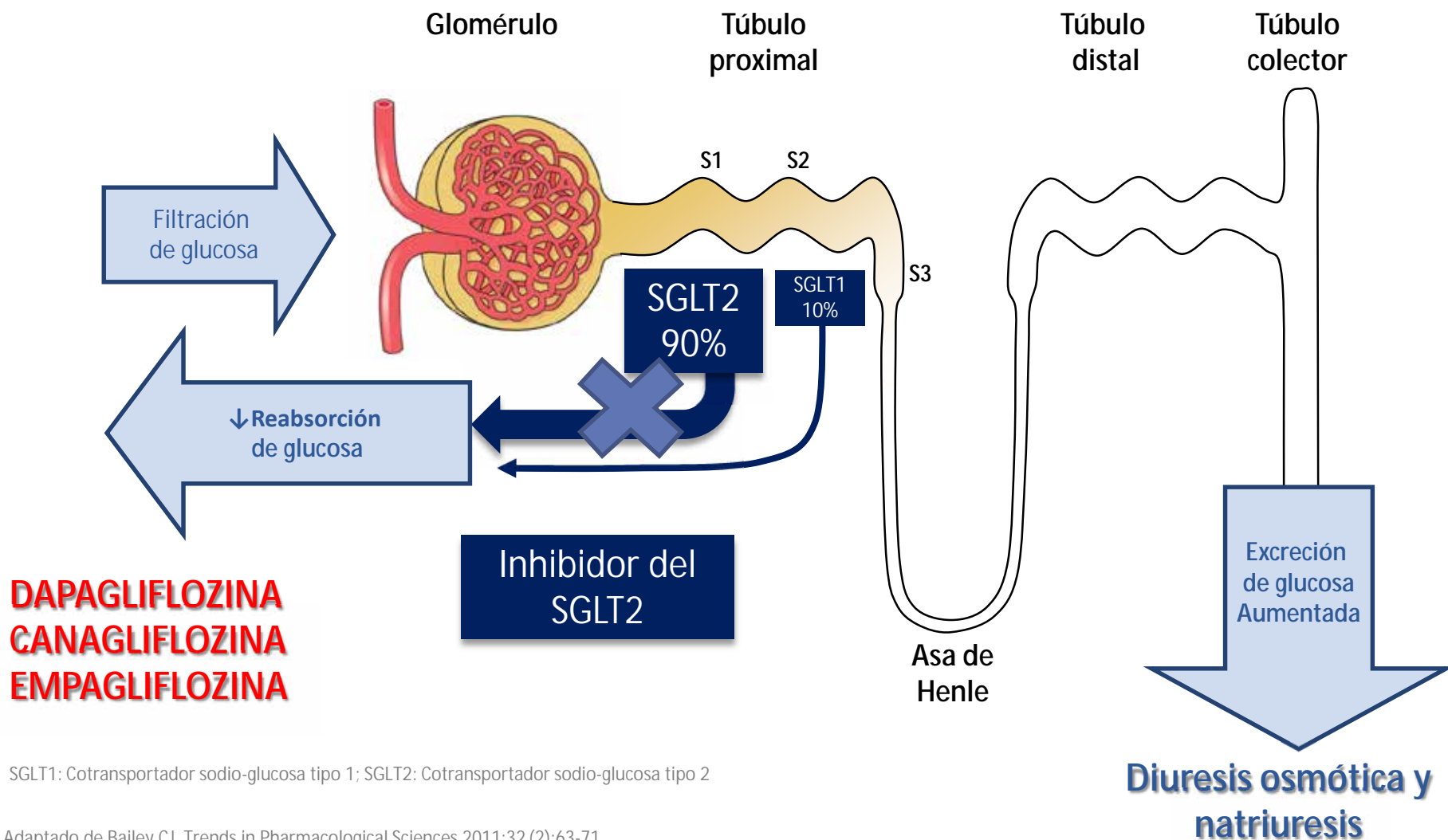
El 90% de la glucosa se reabsorbe en el túbulo proximal mediante los cotransportadores SGLT2



SGLT1: Cotransportador sodio-glucosa tipo 1; SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Inhibidores del SGLT2

La inhibición de SGLT2 reduce la glucemia independientemente de la función de la célula β pancreática y de la resistencia a la insulina



SGLT1: Cotransportador sodio-glucosa tipo 1; SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2

¿Qué nos aportan los inhibidores del SGLT2 en la DM2?

- ü ↓ HbA1c 0,8-1%
- ü ↓ 4% del peso corporal (2-4 kg; masa grasa total y visceral)
- ü ↓ PAS 3-5 mmHg y PAD 2 mmHg
- ü ↑ Colesterol HDL y ↓ TGL
- ü Acción independiente de la insulina
- ü Baja incidencia de hipoglucemias
- ü Potencialmente combinable con el resto de fármacos hipoglucemiantes
- ü Perfil de seguridad aceptable

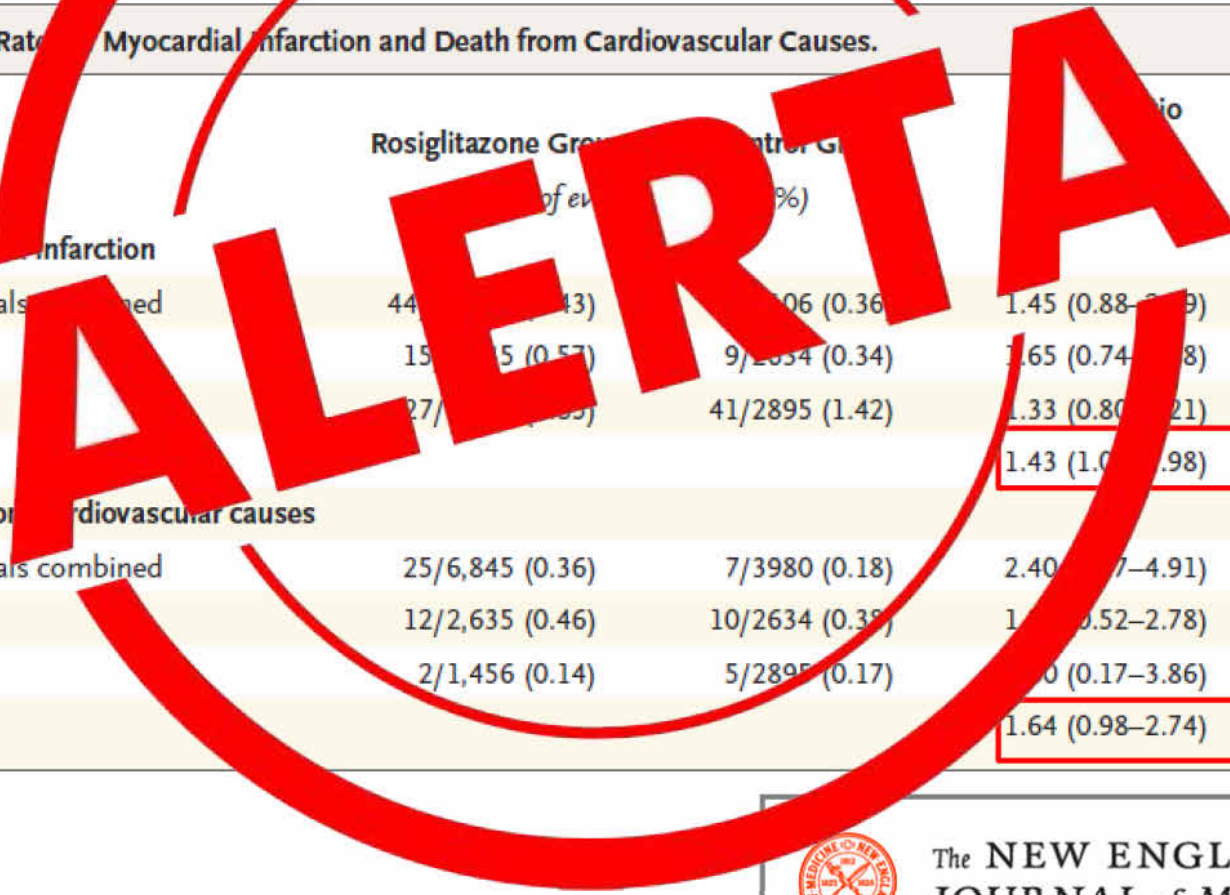
Antidiabéticos y seguridad CV

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathryn Wolski, M.P.H.

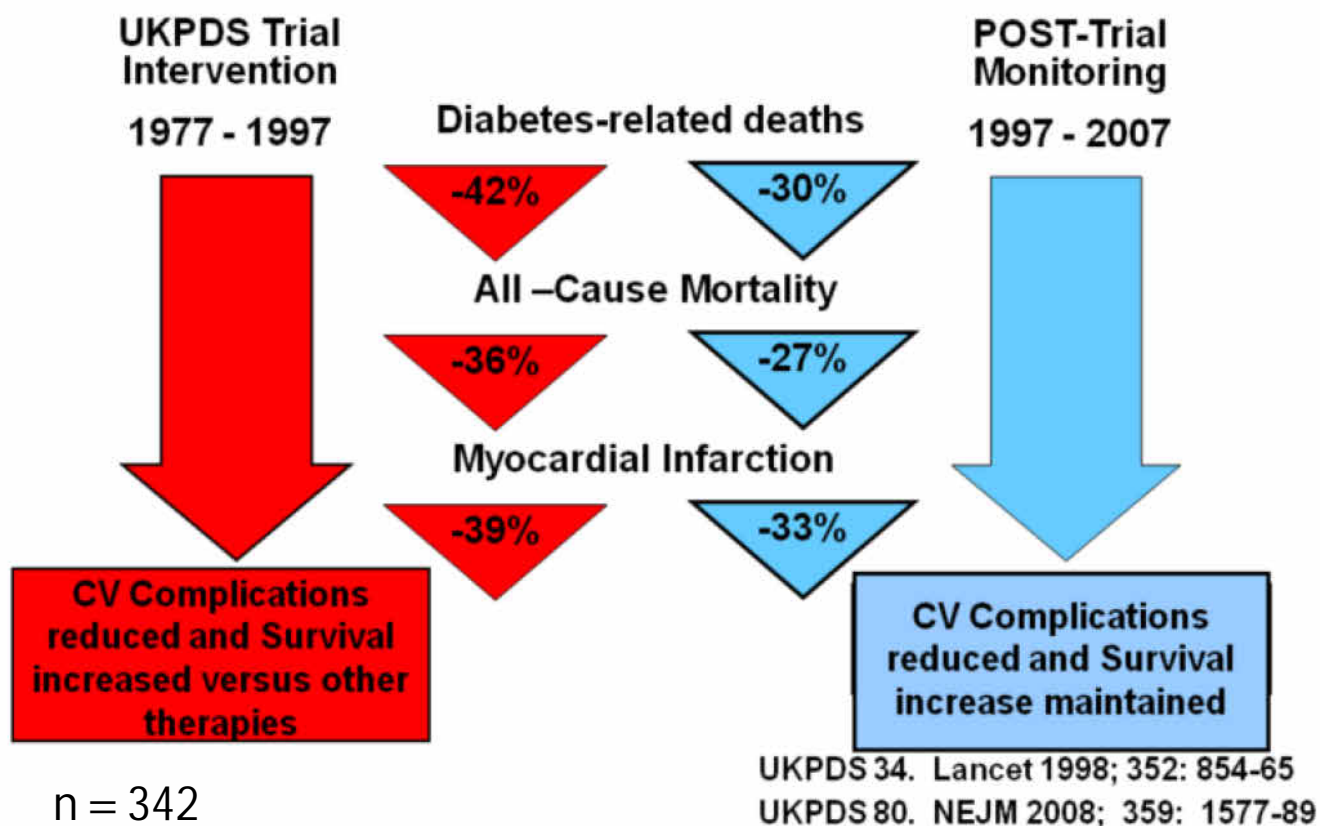
Table 4. Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.

Study	Rosiglitazone Group (n of events/n (%))	Control Group (n of events/n (%))	Relative Risk (95% CI)	P Value
Myocardial Infarction				
Small trials combined	44/6,845 (0.64)	30/3,980 (0.76)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2,634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2,895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1.43 (1.00–1.98)	0.03
Death from Cardiovascular causes				
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3,980 (0.18)	2.40 (1.07–4.91)	0.02
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2,634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2,895 (0.17)	1.00 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06



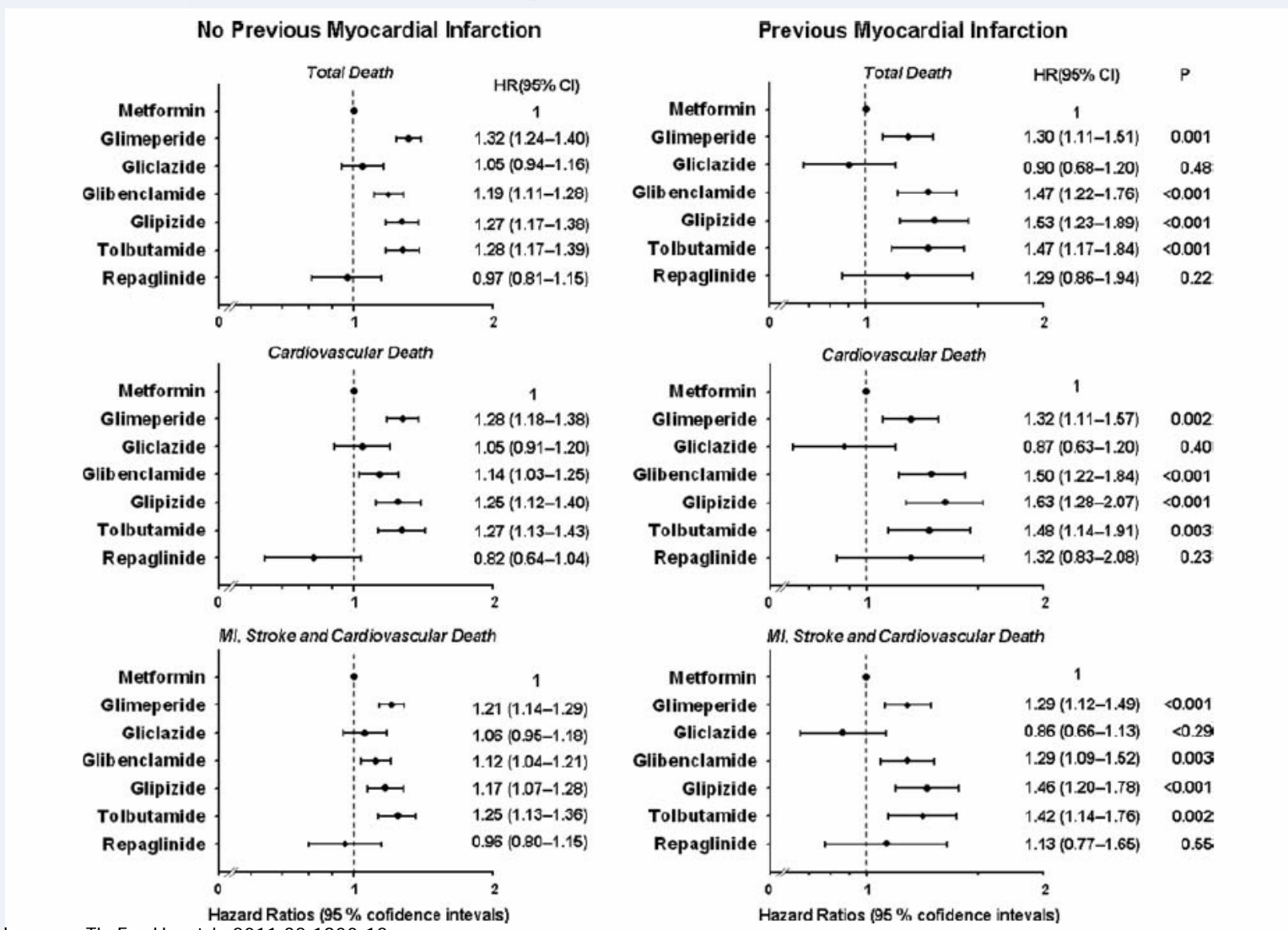
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

UKPDS: Benefits of glycemic control in T2D

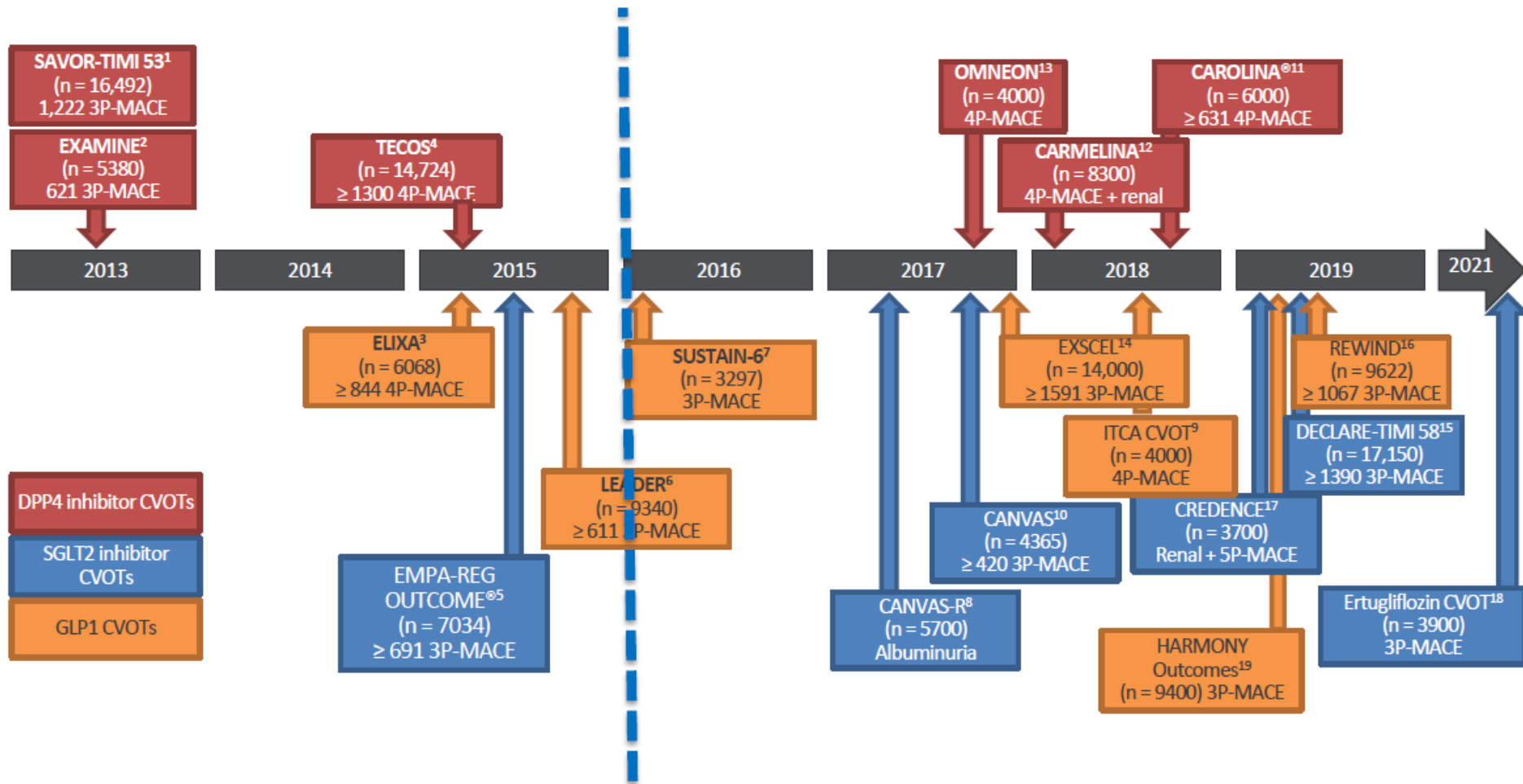


- **Diabetes-related deaths:** death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death

Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in T2D, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study



Estudios de seguridad CV finalizados y en marcha con los nuevos fármacos



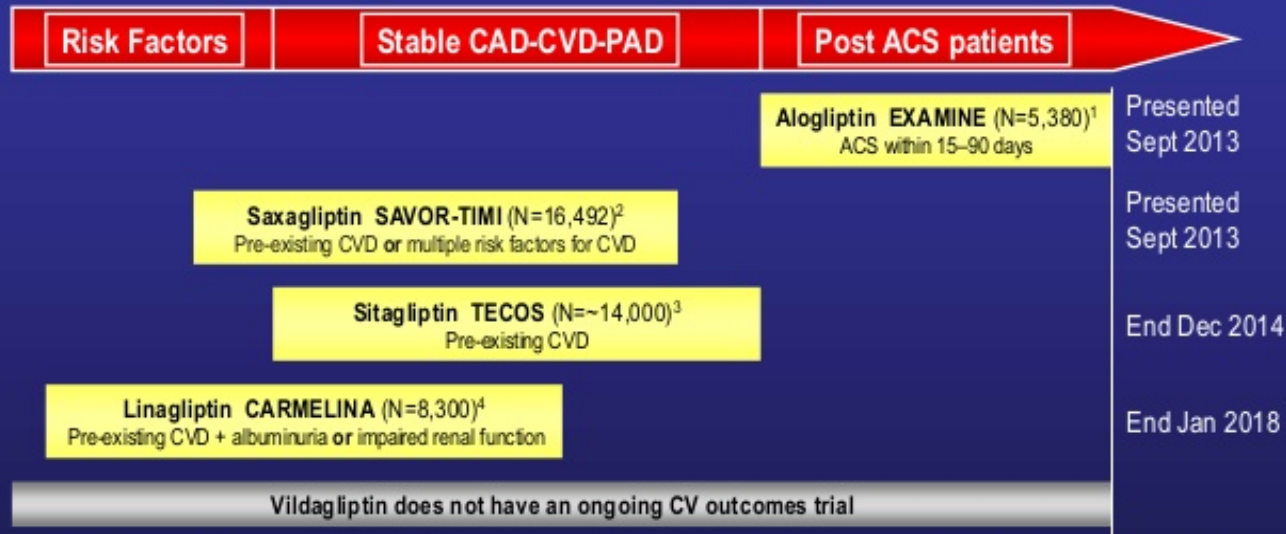
Timings represent estimated completion dates as per ClinicalTrials.gov.

Adapted from Johansen. World J Diabetes 2015;6:1092–96. (references 1–19 expanded in slide notes)

Table 1 Characteristics of CVOTs

	SAVOR	TECOS	EXAMINE	ORIGIN	ELIXA	LEADER	EMPA-REG
Trial characteristic							
Drug	Saxagliptin	Sitagliptin	Alogliptin	Glargine	Lixisenatide	Liraglutide	Empagliflozin
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
No. patients	16492	14671	5380	12537	6068	9340	7020
Duration, years	2.1	3.0	1.5	6.2	2.1	3.8	3.1
Primary endpoint	3-point MACE	4-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE
Major secondary endpoint	3-point MACE + hospitalization for unstable angina, coronary revasc. or HHF	3-point MACE	3-point MACE + urgent revasc. for unstable angina	3-point MACE + revasc. or HHF (co-primary)	3-point MACE + HHF or revasc.	3-point MACE + coronary revasc. or hospitalization for unstable angina or HHF	4-point MACE
Pts characteristics							
Age, years (mean ± SD)	65.0 ± 8.5	65.5 ± 8.0	61.0 (median)	63.6 ± 7.8	60.3 ± 9.6	64.3 ± 7.2	63.1 ± 8.7
Diabetes duration, years	10.3 (IQR 5.2–16.7)	11.6 ± 8.1	7.2 (IQR 2.7–13.7)	5.4 ± 6.0	9.3 ± 8.2	12.8 ± 8.1	57.4 % > 10 years
Baseline HbA1c	8.0 ± 1.4	7.2 ± 0.5	8.0 ± 1.1	6.4 (IQR 5.8–7.2)	7.6 ± 1.3	8.7 ± 1.5	8.1 ± 0.8
Baseline BMI	31.1 ± 5.6	30.2 ± 5.6	28.7 (IQR 5.6–68.3)	29.8 ± 5.2	30.2 ± 5.7	32.5 ± 6.3	30.7 ± 5.3
Insulin users, %	41.4	23.2	29.9	0	39.1	44.5	48.3
% with CVD	78.5	74.0	100	58.9	100	81.3	75.6 (CAD)
% with eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	15.6	9.4 % (<50 ml/min/1.73 m ²)	29.1	N/A	23.2	23.1	26.0
Annual event rate in placebo arm, %	3.5	3.8	7.9	2.9	6.3	3.9	4.4
CV outcome							
HR primary endpoint (95 % C.I.)	1.00 (0.89–1.12)	0.98 (0.88–1.09)	0.96 (≤1.16)	1.02 (0.94–1.11)	1.02 (0.89–1.17)	0.87 (0.78–0.97)*	0.86 (0.74–0.99)*
HR secondary endpoint (95 % C.I.)	1.02 (0.94–1.11)	0.99 (0.89–1.11)	0.95 (≤1.14)	1.04 (0.97–1.11)	0.97 (0.85–1.10)	0.88 (0.81–0.96)	0.89 (0.78–1.01)
HR HHF (95 % C.I.)	1.27 (1.07–1.51)*	1.00 (0.83–1.20)	1.07 (0.79–1.46)	0.90 (0.77–1.05)	0.96 (0.75–1.23)	0.87 (0.73–1.05)	0.65 (0.50–0.85)*
HR CV death (95 % C.I.)	1.03 (0.87–1.22)	1.08 ^a	0.79 (0.60–1.04)	1.00 (0.89–1.13)	0.93 ^a	0.68 (0.66–0.93)	0.62 (0.49–0.77)*
HR any death (95 % C.I.)	1.11 (0.96–1.27)	1.03 ^a	0.88 (0.71–1.09)	0.98 (0.90–1.08)	0.94 (0.78–1.13)	0.85 (0.74–0.97)	0.68 (0.57–0.82)*
NNT primary endpoint (3 years)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	66	61
NNT death (3 years)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	98	39
Efficacy							
HbA1c change, %	–0.3*	–0.3*	–0.36*	–0.3*	–0.4*	–0.4*	–0.3*

Baseline Risk of Patient Populations Enrolled in CV Outcome Trials of DPP-4 Inhibitors

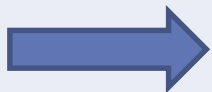


Objetivo primario compuesto:
ü Muerte por ECV
ü IAM no fatal
ü Ictus no fatal
+ Hospitalización por angina inestable (TECOS)

CV = cardiovascular; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; CAD = coronary artery disease; CVD = cardiovascular disease; PAD = peripheral artery disease; ACS = acute coronary syndrome; EXAMINE = Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; SAVOR-TIMI = Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction; TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CARMELINA = Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk.

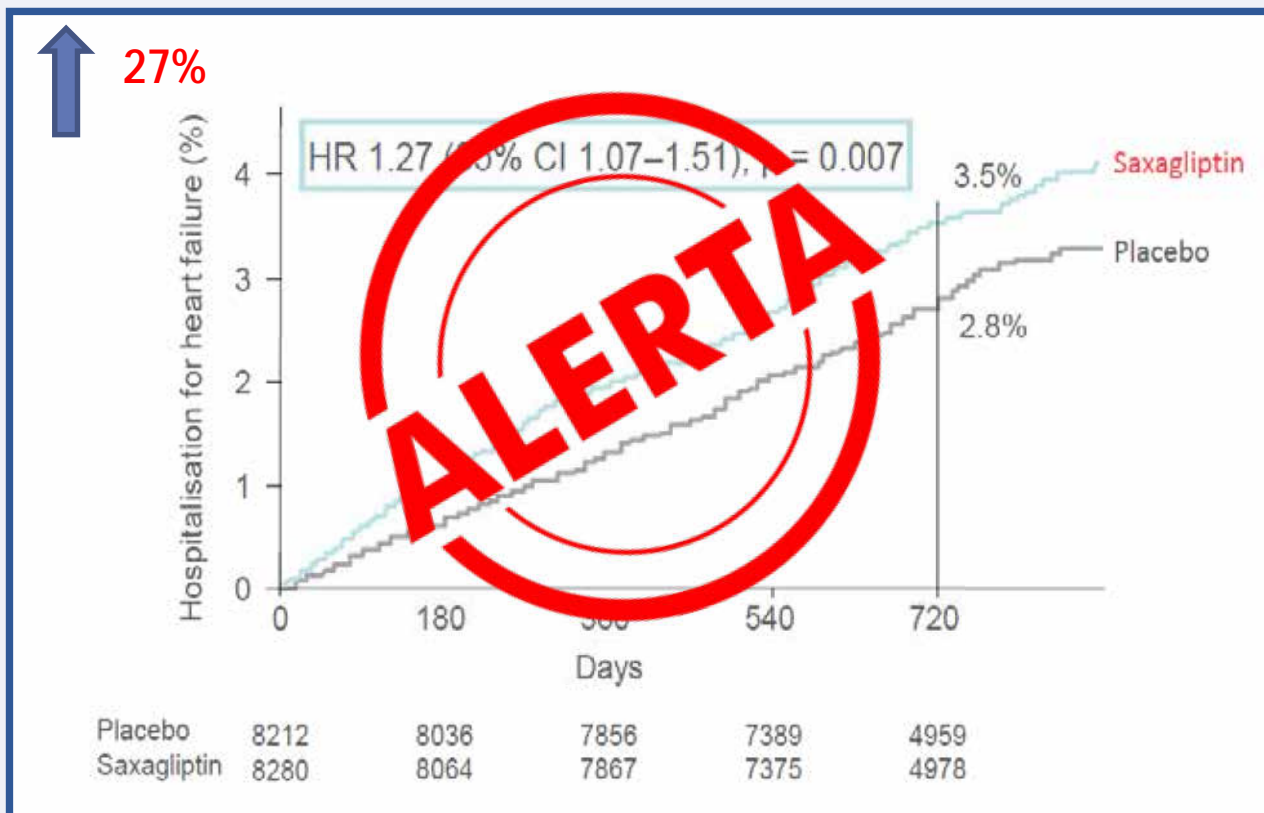
1. White W et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–1335. 2. Scirica BM et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–1326. 3. Green JB et al. *Am Heart J* 2013;166:983–989.e7. 4. CARMELINA: Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. [ClinicalTrials.gov web site. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703296](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703296). Accessed September 12, 2014.

39



No inferioridad frente a placebo por lo que respecta a la variable primaria compuesta

Aumento de la hospitalización por IC en el grupo de tratamiento con saxagliptina



La incidencia fue mayor:

- § Historia previa de IC
- § IRC
- § ↑ basal del NT-proBNP



	Alogliptin (n= 2701)	Placebo (n=2679)	HR (95% CI)
Hospitalización por IC	3,9%	3,3%	1,19 (0,89-1,58)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

EMPA-REG OUTCOME[®] Trial Design



- Study medication was given in addition to standard of care
 - Key inclusion criteria:
 - Adults with type 2 diabetes and established CVD
 - BMI ≤ 45 kg/m²; HbA_{1c} 7%–10%; eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m² (MDRD)
 - Prespecified analysis: Pooled empagliflozin vs placebo
 - Primary outcome: 3-point MACE (CV death, MI, stroke)

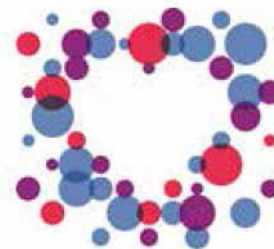


EMPA-REG
OUTCOME[®]

Características basales de los pacientes del EMPA-REG

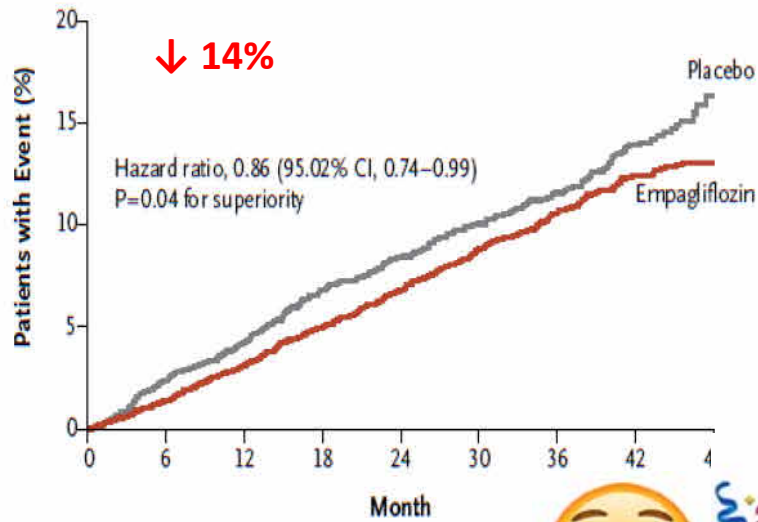
	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Time since diagnosis of type 2 diabetes, years			
≤5	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.6)
>5 to 10	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
Glucose-lowering medication			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulphonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidinedione	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
Insulin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Mean daily dose, U	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Any CV risk factor	2307 (98.9%)	2333 (99.5%)	2324 (99.2%)
Coronary artery disease	1763 (75.6%)	1782 (76.0%)	1763 (75.3%)
Multi-vessel coronary artery disease	1100 (47.1%)	1078 (46.0%)	1101 (47.0%)
History of MI	1083 (46.4%)	1107 (47.2%)	1083 (46.2%)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1%)	594 (25.3%)	581 (24.8%)
History of stroke	553 (23.7%)	535 (22.8%)	549 (23.4%)
Peripheral artery disease	479 (20.5%)	465 (19.8%)	517 (22.1%)
Single vessel coronary artery disease	238 (10.2%)	258 (11.0%)	240 (10.2%)
Cardiac failure	244 (10.5%)	240 (10.2%)	222 (9.5%)



EMPA-REG
OUTCOME®

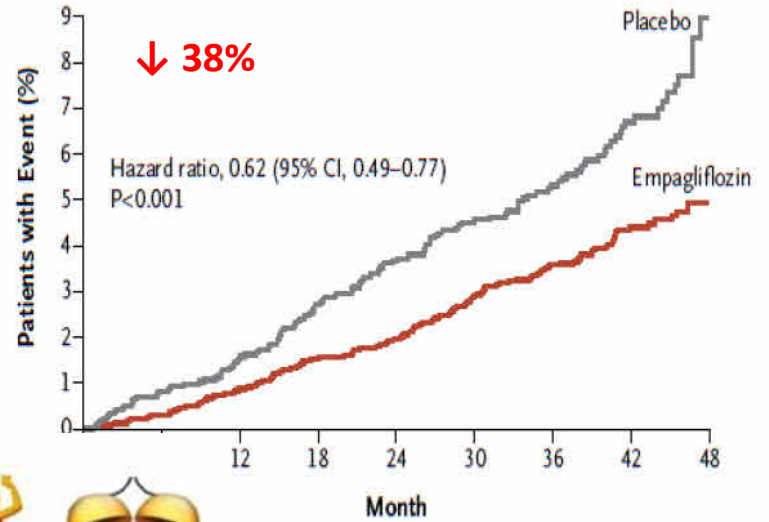
A Primary Outcome



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821			
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380			

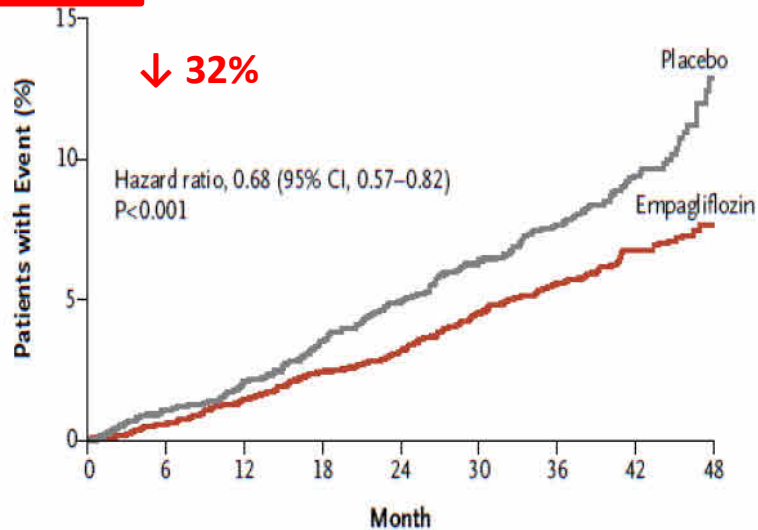


B Death from Cardiovascular Causes



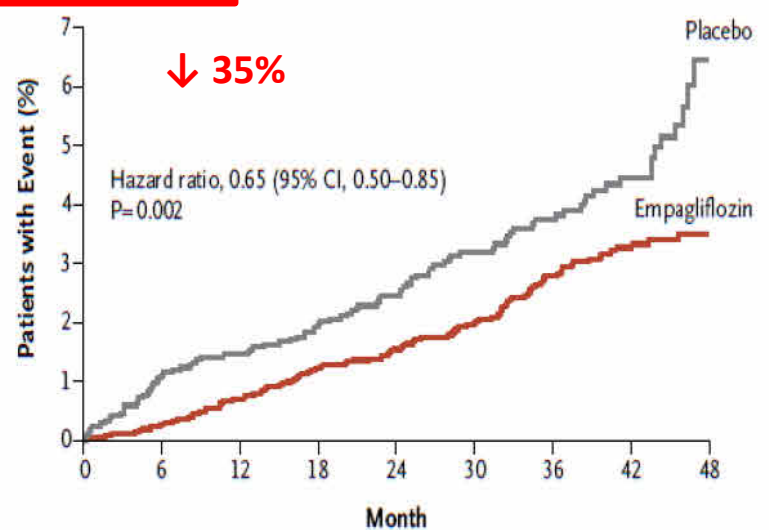
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414		
Placebo	2280	2243	2012	1503	1281	825	177		

C Death from Any Cause



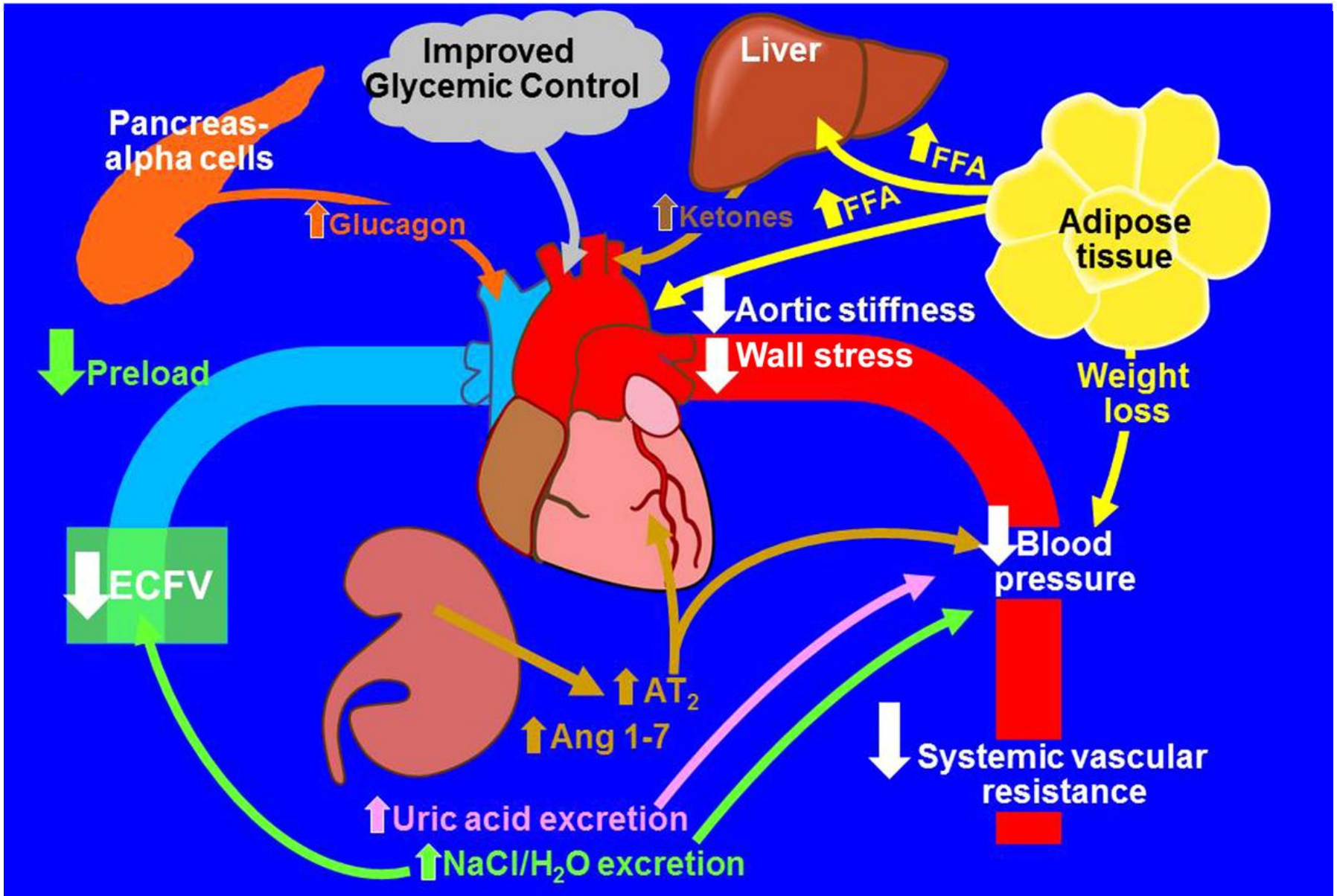
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821			
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380			

D Hospitalization for Heart Failure



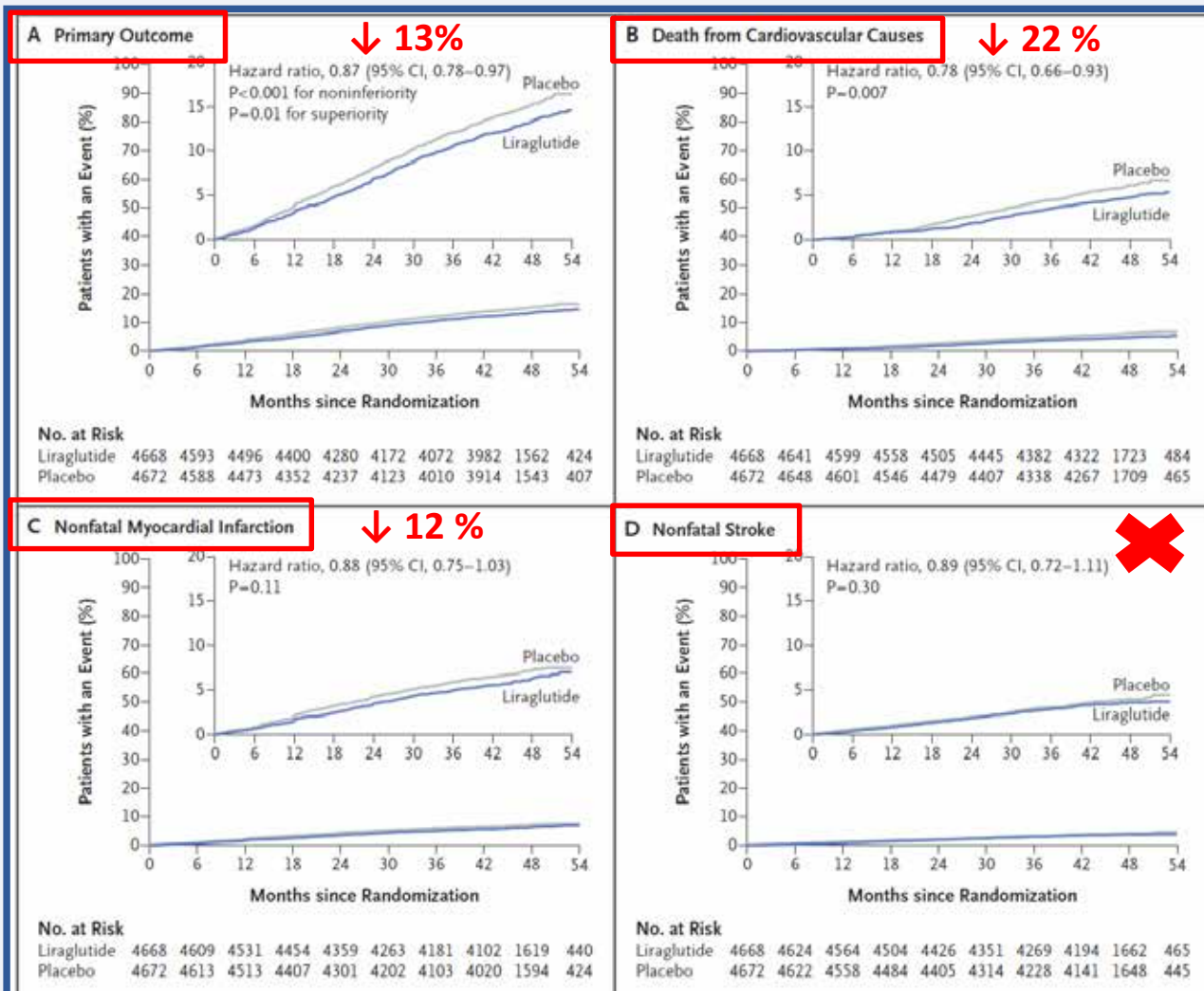
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414		
Placebo	2280	2243	2012	1503	1281	825	177		

Posibles mecanismos de la protección cardiovascular de los iSGLT2



ESTUDIO LEADER

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

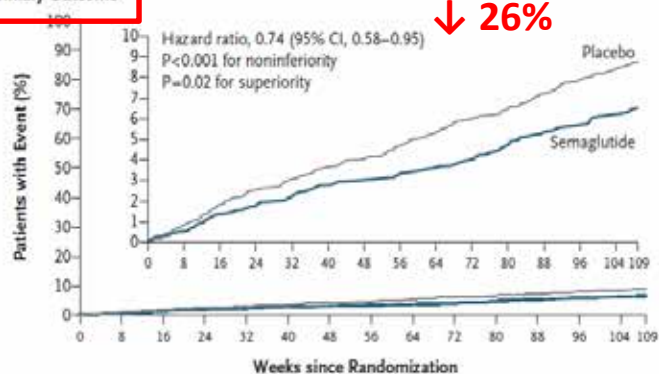


9342 pacientes con DM2 con ECV (≈ 50^a; 72%) o ≈ 1 FRCV (≈ 60^a).
 Mediana de seguimiento: 3,8a
 Objetivo primario compuesto

ESTUDIO SUSTAIN-6

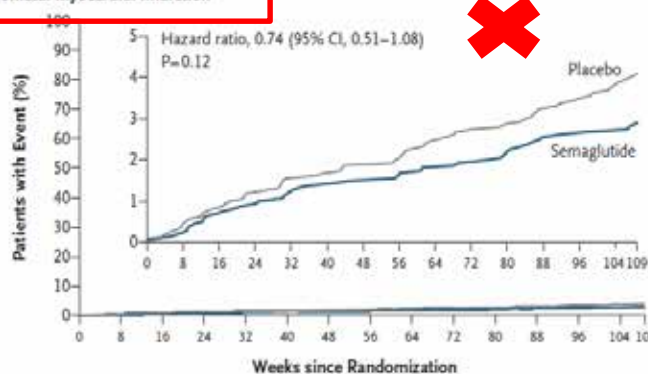
Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

A Primary Outcome



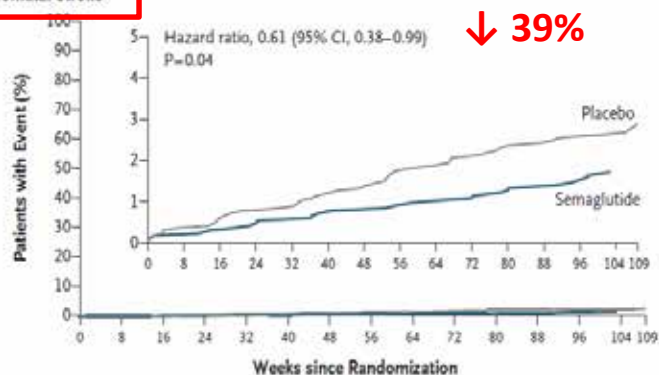
No. at Risk	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	109
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479								
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524								

B Nonfatal Myocardial Infarction



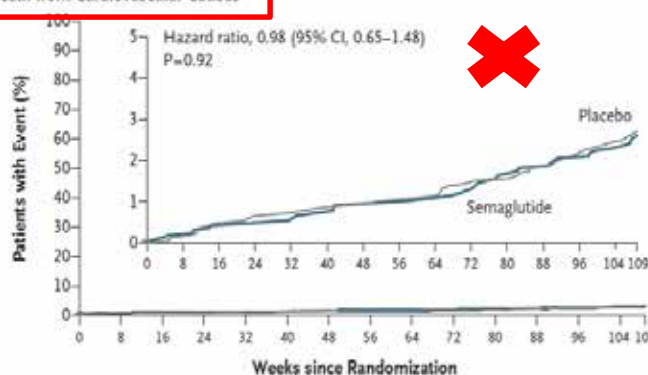
No. at Risk	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	109
Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516								
Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543								

C Nonfatal Stroke



No. at Risk	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	109
Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528								
Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558								

D Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	109
Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566								
Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579								

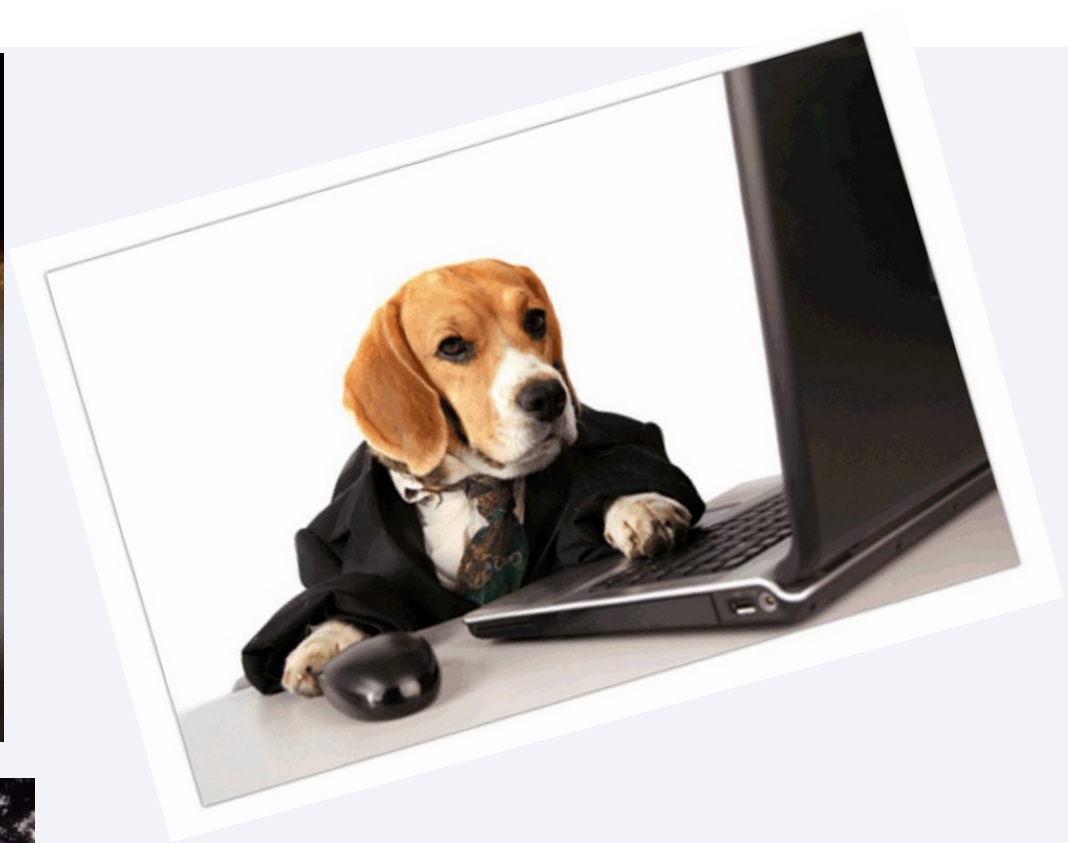
2700 pacientes con DM2 con ECV (≈ 50%; 83%) o ≈ 1 FRCV (≈ 60a).
 Mediana de seguimiento: 2a
 Objetivo primario compuesto

CONCLUSIONES

- § La enfermedad CV es la principal causa de mortalidad en nuestros pacientes con diabetes.
- § La insuficiencia cardíaca es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con diabetes y se asocia a una alta morbi-mortalidad.
- § La valoración global de los ensayos clínicos de resultados de ECV en diabetes, desarrollados bajo la nueva normativa de la FDA, publicados hasta la fecha, nos deja un mensaje tranquilizador sobre la seguridad CV de estas intervenciones farmacológicas.
- § El análisis pormenorizado, incluyendo desenlaces específicos como la IC, plantea sin duda importantes interrogantes.

CONCLUSIONES

- § El estudio EMPA-REG fue el primer estudio en proporcionar datos que indican que un agente antidiabético disminuye los eventos y la mortalidad CV en pacientes DM2 de alto RCV.
- § Sus efectos favorables sobre la tasa de hospitalizaciones por IC es de gran interés y muy diferente a los descrito para otros antidiabéticos.
- § DUDAS: Mecanismo de acción?? Efectos clase??
- § LÍNEAS DE FUTURO:
 - § Generalización de los beneficios a poblaciones con menor riesgo de ECV o en prevención 1^a
 - § Uso de ciertos fármacos (iSGLT2, aGLP1) en pacientes cardiópatas sin DM



Moltes gràcies



Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial



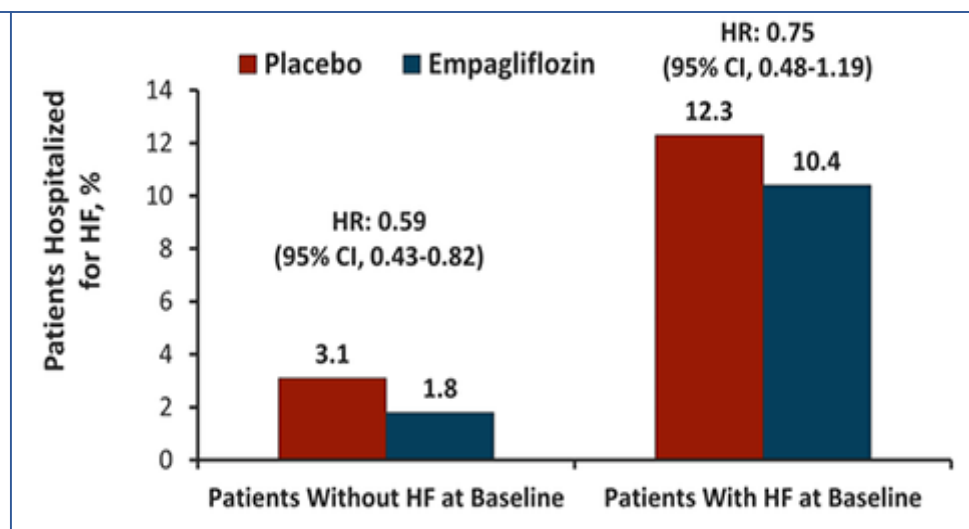
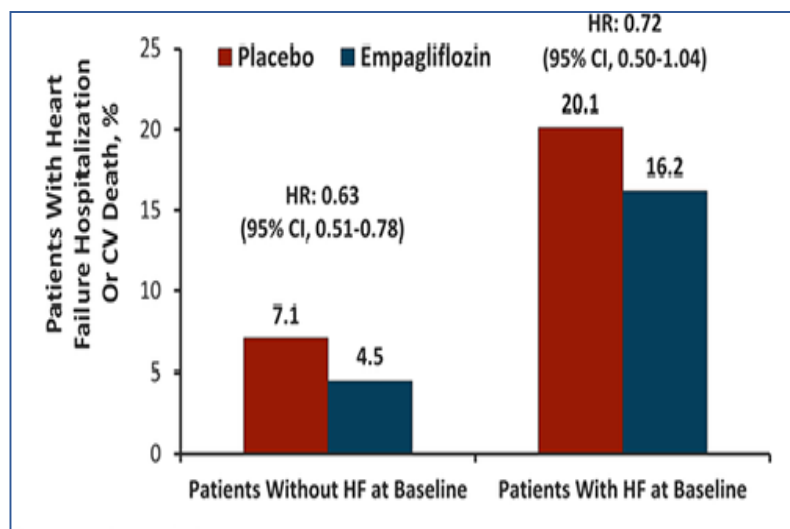
Table 1 Heart failure outcomes and all-cause hospitalization

Outcome	Placebo (N = 2333)		Empagliflozin (N = 4687)		HR (95% CI)	P-value
	n (%)	Rate/1000 patient-years	n (%)	Rate/1000 patient-years		
Heart failure hospitalization or cardiovascular death	198 (8.5)	30.1	265 (5.7)	19.7	0.66 (0.55–0.79)	<0.001
Hospitalization for or death from heart failure	104 (4.5)	15.8	129 (2.8)	9.6	0.61 (0.47–0.79)	<0.001
Hospitalization for heart failure	95 (4.1)	14.5	126 (2.7)	9.4	0.65 (0.50–0.85)	0.002
Investigator-reported heart failure ^a	143 (6.1)	22.0	204 (4.4)	15.3	0.70 (0.56–0.87)	0.001
Investigator-reported serious heart failure ^{a,b}	136 (5.8)	20.9	192 (4.1)	14.4	0.69 (0.55–0.86)	0.001
All-cause hospitalization	925 (39.6)	183.3	1725 (36.8)	161.9	0.89 (0.82–0.96)	0.003

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

^aBased on narrow standardized MedDRA query 'cardiac failure', which comprised these preferred terms: acute pulmonary oedema; cardiac failure; cardiac failure, acute; cardiac failure, chronic; cardiac failure, congestive; cardiogenic shock; cardiopulmonary failure; left ventricular failure; pulmonary oedema; right ventricular failure.

^bAdverse events reported as serious adverse events by investigator. Patients treated with at least one dose of study drug.

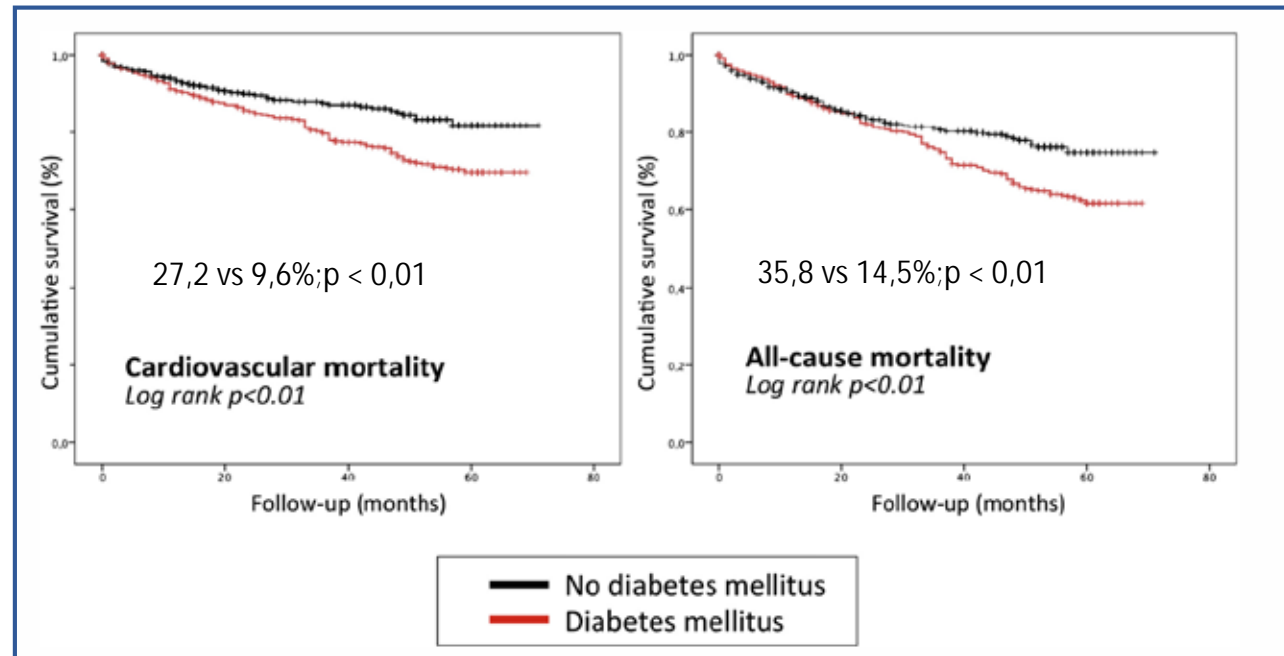


Comparison of Long-Term Mortality for Cardiac Diseases in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus

El 75% de la mortalidad a largo plazo de los diabéticos es de causa CV

- 1293 pacientes ingresados (32% DM)
- Evaluar mortalidad CV y por todas las causas (Media de seguimiento de 58 m)

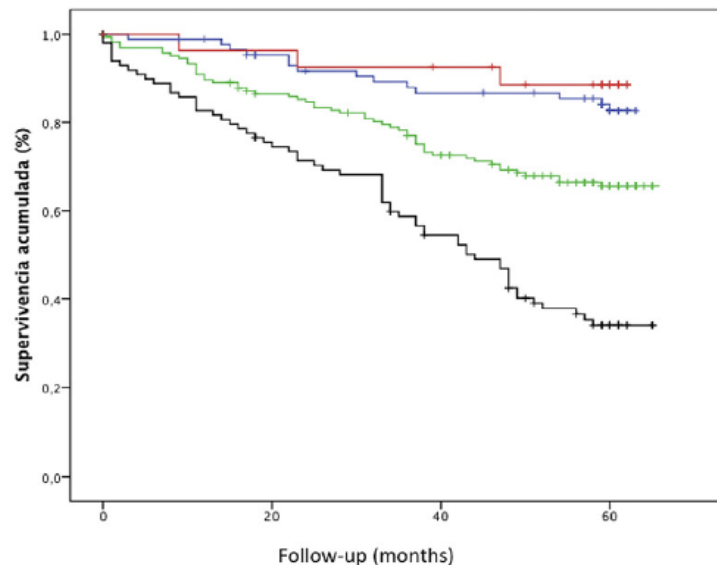
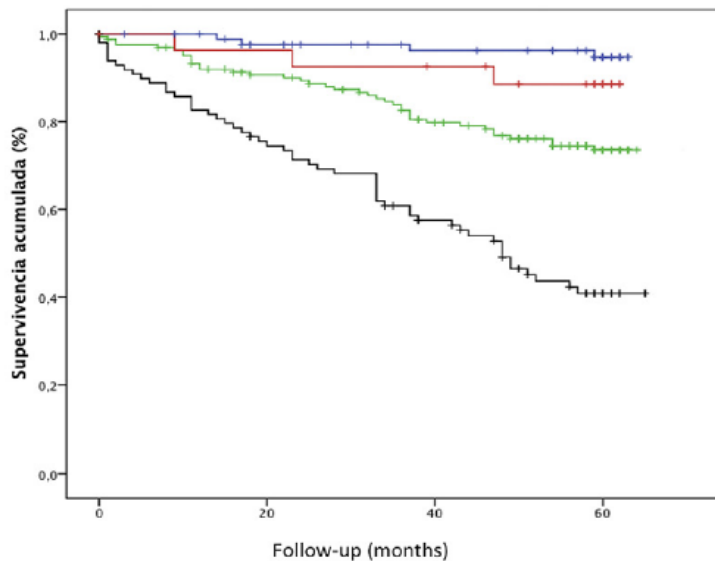
- ü La causa más frecuente de ingreso hospitalario fue el SCA, seguido de la IC.
- ü Mortalidad hospitalaria > en diabéticos (5,6% vs 1,7%; $p < 0,01$).



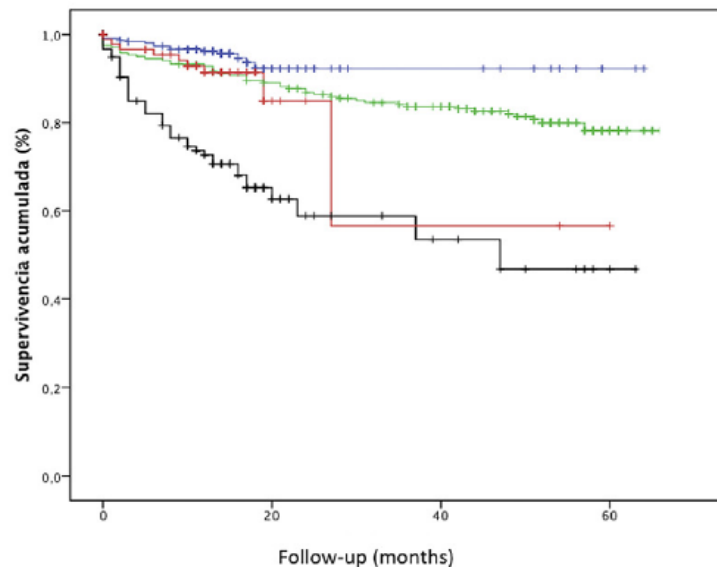
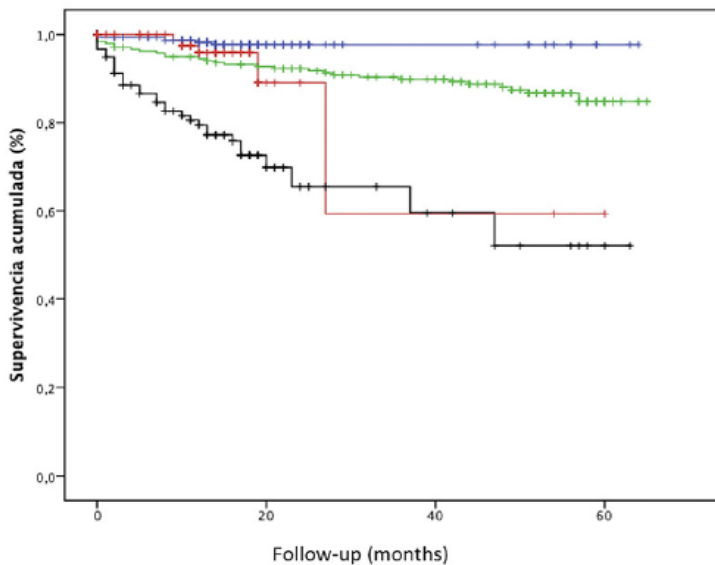
Cardiovascular mortality

All-cause mortality

DM



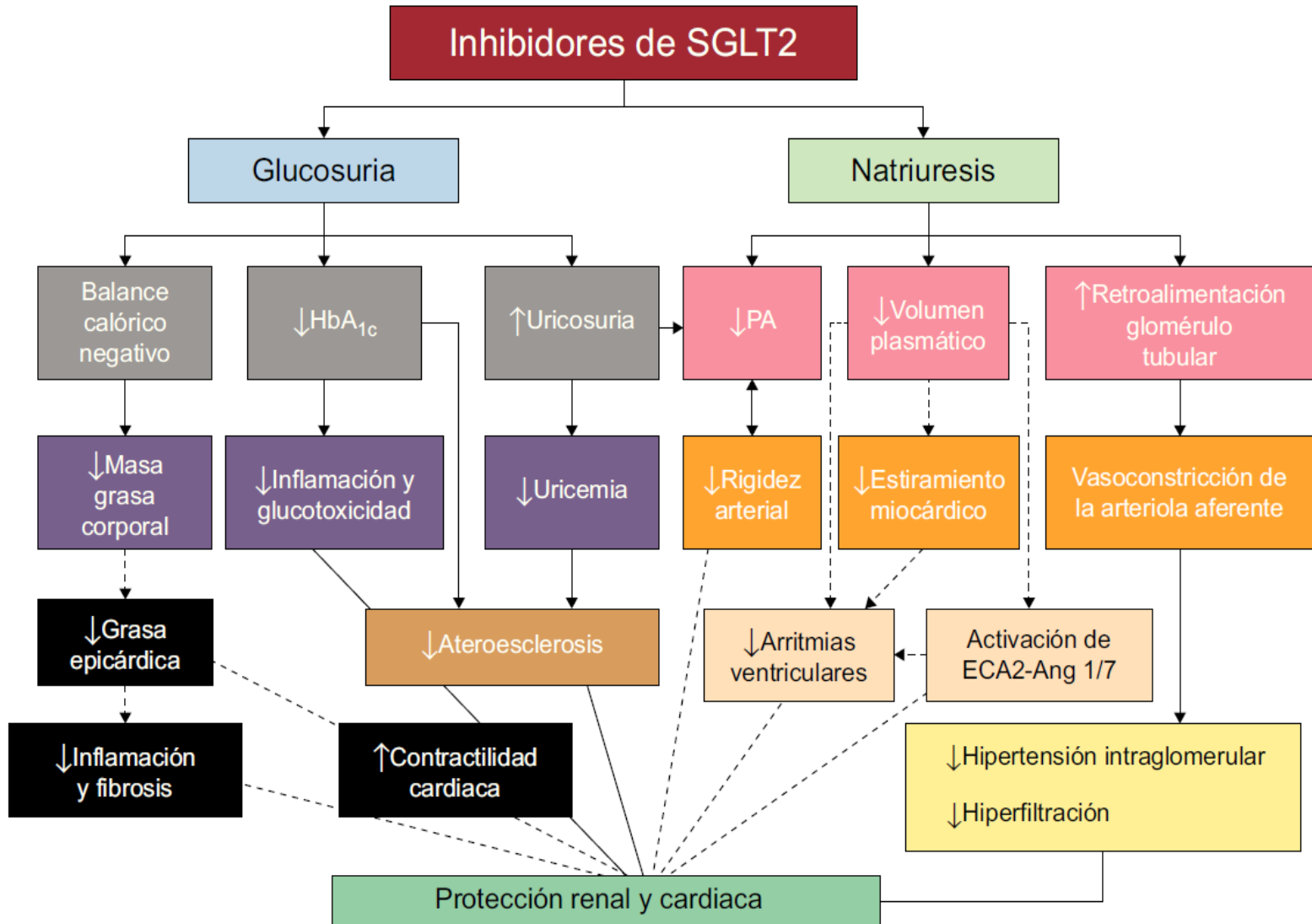
No DM



— Acute Heart Failure
— Rhythm disorders

— Acute Coronary Heart Disease
— No cardiac disease or syncope

Posibles mecanismos de la protección cardiovascular de los iSGLT2

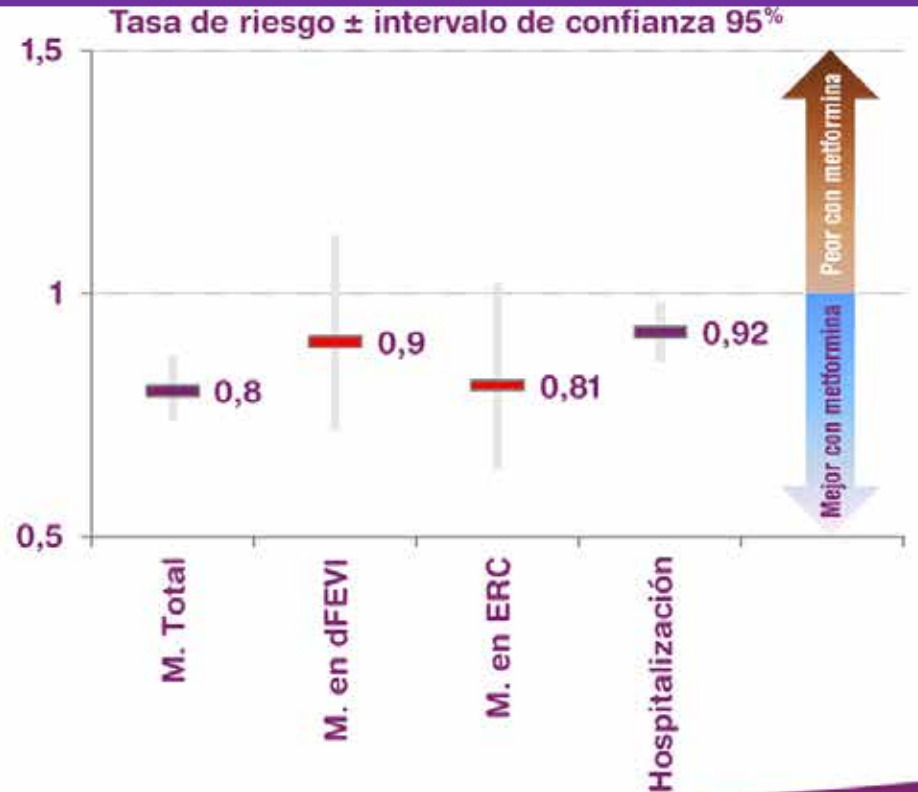


Metformina disminuye la mortalidad y la hospitalización en pacientes con DM2 e IC

Revisión sistemática de estudios observacionales en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca

9 estudios: 34.504 pacientes

- ↓ Mortalidad (M) total.
- No incrementó mortalidad en pacientes con descenso de fracción de eyección (dFEVI) y enfermedad renal crónica (ERC)
- ↓ Hospitalización
- No aumento el riesgo de acidosis láctica ($p = 0.4$)



ENSAYOS CV TRADICIONALES FRENTE A ENSAYOS DE SEGURIDAD CV EN DIABETES

Ensayos de resultados CV tradicionales (p. ej., c-LDL) Diseñados para demostrar beneficio CV ^{1,2}	Ensayos de seguridad CV en Diabetes Diseñados principalmente para demostrar seguridad CV ³⁻⁵
<p>Menor riesgo CV vs placebo o comparador activo</p> <p>Inicio de tratamiento enmascarado o placebo</p> <p><u>Ningún ajuste</u> para mantener los niveles de c-LDL iguales en ambos grupos</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;"><u>Diferencia</u> de c-LDL entre tratamiento y placebo</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p><u>Beneficio CV</u> del tratamiento demostrado por una reducción significativa de los resultados CV</p>	<p>No hay aumento de riesgo CV vs placebo formando parte del tratamiento habitual</p> <p>Inicio de tratamiento enmascarado o placebo</p> <p style="text-align: right;"><u>Ajuste</u> para mantener los niveles de HbA_{1c} iguales en ambos grupos</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;"><u>Diferencia</u> de HbA_{1c} <u>pequeña o nula</u> entre tratamiento y placebo</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p><u>No hay aumento del riesgo CV (seguridad CV)</u> con el tratamiento, demostrado por la no inferioridad</p>

CV = cardiovascular; DPP-4 = dipeptidil peptidasa-4; LDL-C = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

1. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*. 2002;360:7-22. 2. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*. 2003;361:2005-2016. 3. White WB et al. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335. 4. Sdrlica BM et al. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326. 5. Green JB et al. *Am Heart J*. 2013;166:983-989.e7.

Implicación del SRAA en la miocardiopatía diabética

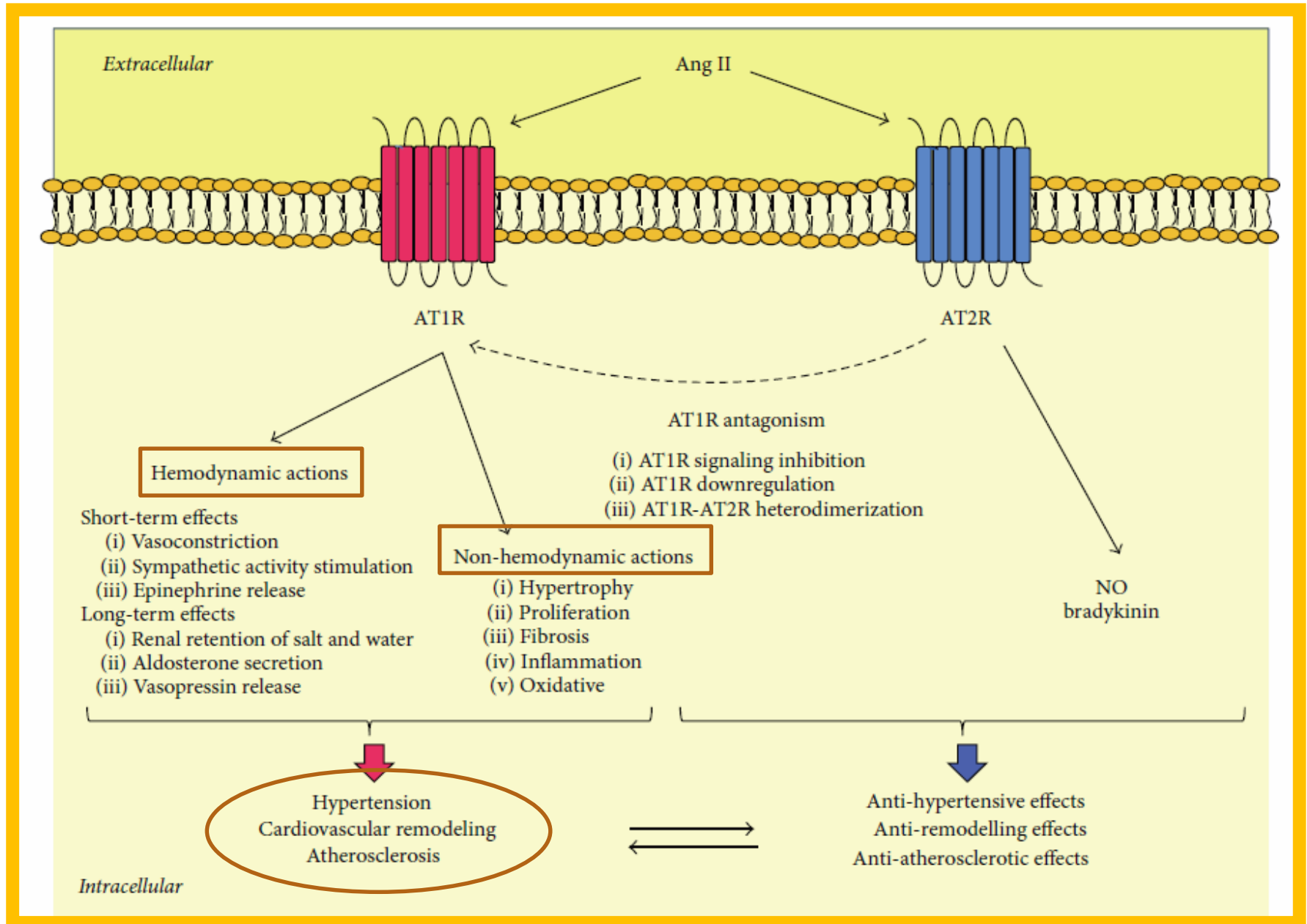




Table 1 Main clinical features and outcomes of SAVOR TIMI 53, EXAMINE and TECOS trials

	SAVOR-TIMI 53 (26)	EXAMINE (27)	TECOS (28)
Number of patients	16,492	5,380	14,671
Population	T2D patients with CVD or high CV risk	T2D with an acute MI or UA requiring hospitalization within the previous 15-90 days	T2D patients with CVD or high CV risk
Intervention	Saxagliptin vs. placebo	Alogliptin vs. placebo	Sitagliptin vs. placebo
Mean age (years)	65	61	65
Diabetes duration (years)	10	7	11.6
Established CVD (%)	78	100	74
Mean HbA _{1c} (%)	8±1.4	8±1.1	7.2±0.5
BMI (Kg/m ²)	31	28.7	30.2
Prior HF	12.8	28	18
Median follow-up (years)	2.1	1.8	3.0
Hypoglycemia			
Intervention	15.3	6.7	2.0
Placebo	13.4	6.5	1.7
Definition of primary outcome	CV death, non-fatal MI, non-fatal ischemic stroke	CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke	CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or UA hospitalization
HR for primary outcome	1.00 (0.89-1.12)	0.96 (≤1.16)	0.98 (0.89-1.08)
Definition of secondary outcome	CV death, MI, stroke, hospitalization for UA, HF, or coronary revascularization	Primary outcome + urgent revascularization due to UA within 24 hours after hospital admission	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke
HR for secondary outcome	1.02 (0.94-1.11)	0.95 (≤1.14)	0.99 (0.89-1.10)
Hospitalization for HF	1.27 (1.07-1.51)	1.19 (0.89-1.59)	1.00 (0.84-1.20)
CV mortality	1.22 (1.01-1.46)	0.85 (0.66-1.10)	1.03 (0.89-1.19)
All-cause mortality	1.11 (0.96-1.27)	0.88 (0.71-1.09)	1.01 (0.90-1.14)

T2D, type 2 diabetes; CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index; HF, heart failure; HR, hazard ratio; UA, unstable angina; MI, myocardial infarction.

2008 FDA → Evaluación del riesgo cardiovascular en nuevas terapias antidiabéticas para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Guidance for Industry

Diabetes Mellitus – Evaluating
Cardiovascular Risk in New
Antidiabetic Therapies to
Treat Type 2 Diabetes

- ❧ La FDA exige a las compañías farmacéuticas no sólo demostrar que las nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes tipo 2 reducen eficazmente la HbA1c sino que además sean seguras desde el punto de vista cardiovascular.
- ❧ El promotor debe comparar la incidencia de eventos cardiovasculares graves con el producto en investigación y el grupo control, y mostrar que el límite superior del intervalo de confianza del 95 % bilateral para el ratio de riesgo estimado es menor que 1.8.
- ❧ Si el límite superior está entre 1,3 y 1,8 y el análisis beneficio-riesgo global es favorable, apoya la aprobación, pero es necesario un ensayo cardiovascular postmarketing para mostrar definitivamente que el límite superior es menor de 1,3.
- ❧ Estas recomendaciones determinaron el reclutamiento de pacientes de alto riesgo, una exposición al tratamiento mínimo de 18 a 24 meses, la adjudicación centralizada de eventos CV de forma ciega, y un número suficiente de eventos para excluir un aumento del 30% en el riesgo.