20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

III Jornada Nacional
Rising Stars
Barcelona, 5-6 | 4 | 2019

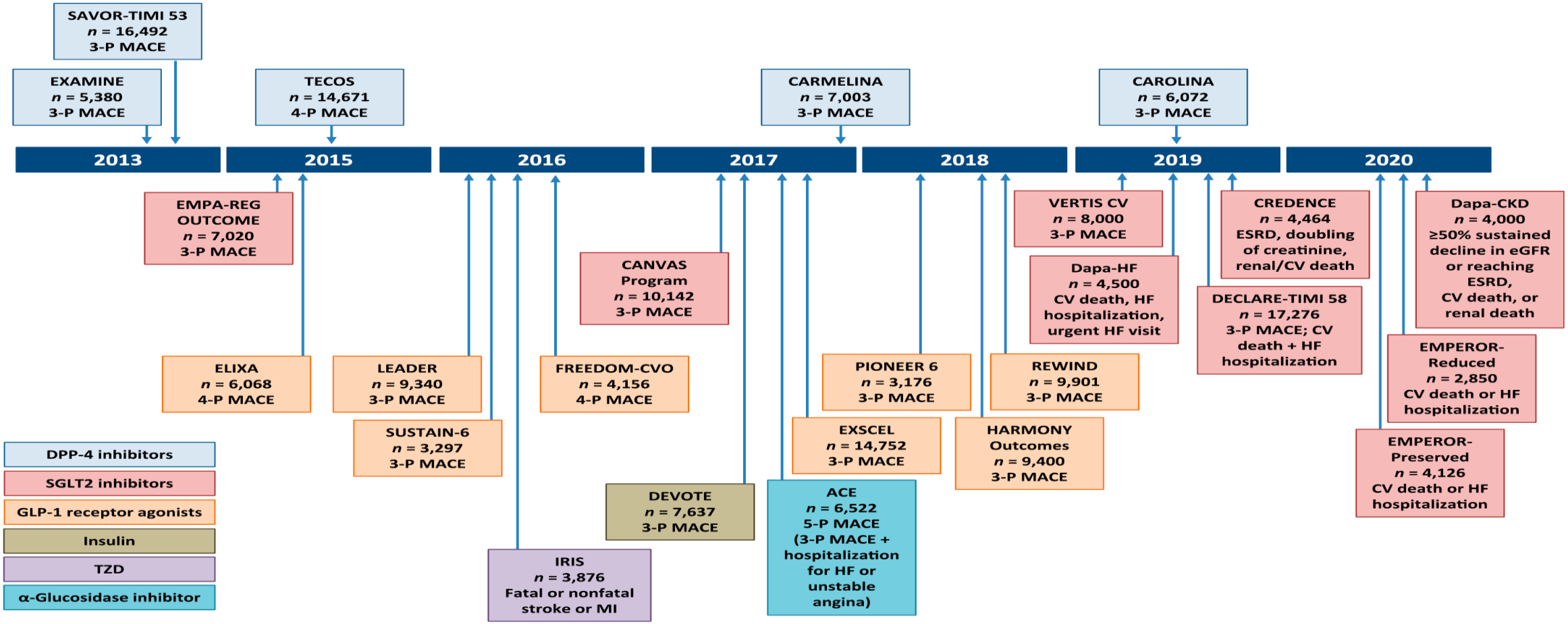
Fundación
redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

RESULTADOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA DE LOS DIFERENTES CVOT EN DM2

Francisco José Escobar Lavado
C.S. Valsequillo (Gran Canaria)

20<40 Rising Stars

Estudios de seguridad CV en la era post-rosiglitazona



Cefalu WT et al. Diabetes Care 2018;41:14–31

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS

	MET	GLP1-RA	SGLT2i	DPP4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU / GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	SU: Moderate/Severe GLN: Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contra-indicated if eGFR <30 mL/min/1.73 m²	Exenatide Not Indicated CrCl <30 Possible Benefit of Liraglutide	Not Indicated for eGFR <45 mL/min/1.73 m² Genital Mycotic Infections Possible Benefit of Empagliflozin	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	See #1	See #2	See #3	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	CHF Risk	Neutral
CARDIAC ASCVD						May Reduce Stroke Risk	Possible ASCVD Risk	Benefit	Safe	Neutral	
BONE	Neutral	Neutral	Mild Fracture Risk	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Can Occur in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

- Few adverse events or possible benefits
- Use with caution
- Likelihood of adverse effects

1. Liraglutide—FDA approved for prevention of MACE events.
2. Empagliflozin—FDA approved to reduce CV mortality. Canagliflozin—FDA approved to reduce MACE events.
3. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.
4. Only empagliflozin and canagliflozin show CVD and CKD benefits.
5. Liraglutide only shows CVD and CKD benefits.

DOI 10.4158/CS-2018-0535

Seguridad cardiovascular

2007 — Rosiglitazone associated with increased risk for MI and CV-related death

2008 — ACCORD trial: intensive glucose lowering was associated with increased all-cause mortality HR 1.22 (95% CI 1.01–1.46); p = 0.04

2008 — New FDA requirements

MACE : MCV, IAM no fatal, ACV no fatal

2012 — New EMA requirements

New diabetes drugs should demonstrate CV safety with meta-analysis and a CV outcome trial (CVOT)

- Withdrawn in the EU
- Use restricted in US*

*In 2013, FDA panel voted to reduce safety restrictions on rosiglitazone[7]

EXAMINE 2013

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

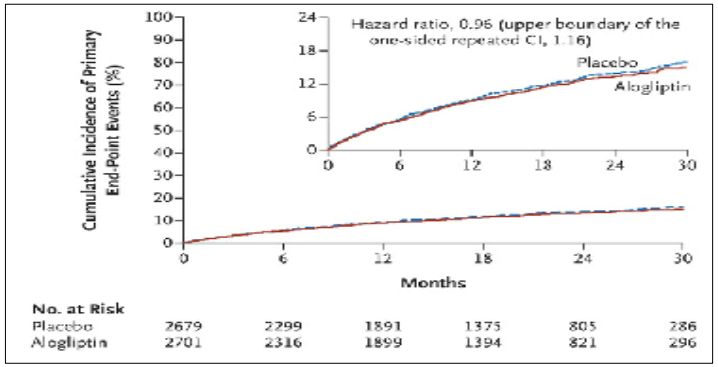
HOME | ARTICLES & MULTIMEDIA | ISSUES | SPECIALTIES & TOPICS | FOR AUTHORS | CME

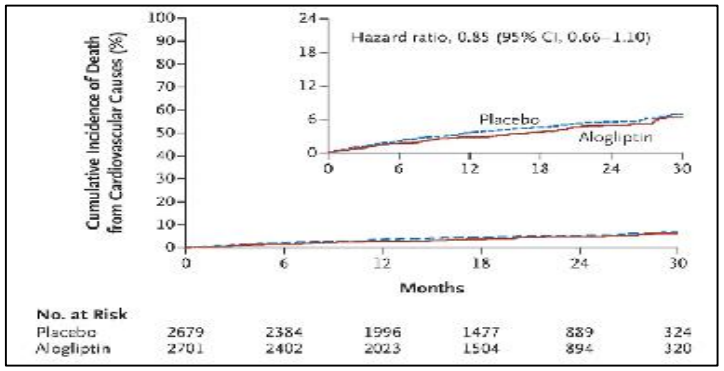
ORIGINAL ARTICLE

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William B. White, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Simon R. Heller, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., George L. Bakris, M.D., Alfonso T. Perez, M.D., Penny R. Fleck, M.B.A., Cyrus R. Mehta, Ph.D., Stuart Kupfer, M.D., Craig Wilson, Ph.D., William C. Cushman, M.D., and Faiez Zannad, M.D., Ph.D. for the EXAMINE Investigators

N Engl J Med 2013; 369:1327-1335 | October 3, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1305889





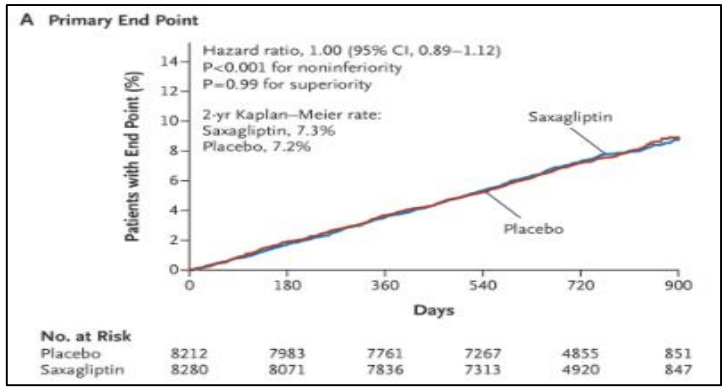
SAVOR - TIMI 2013

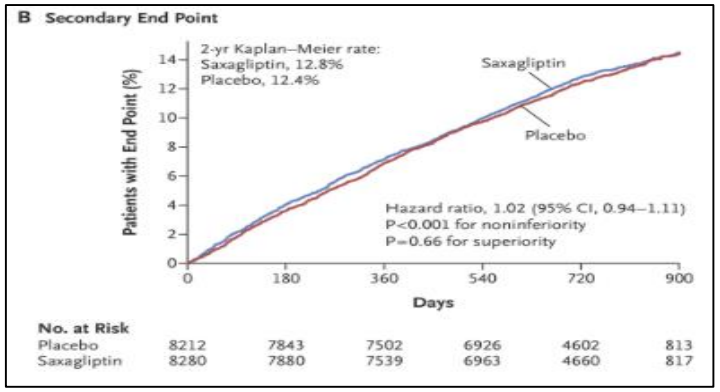
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D., Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederich, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D., Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H., Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D. for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators

N Engl J Med 2013; 369:1317-1326





20<40 Rising Stars
de la Fundación

SAVOR - TIMI

Table 2. Prespecified Clinical End Points.*

End Point	Saxagliptin (N = 8280)	Placebo (N = 8212)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)			
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point	613 (7.3)	609 (7.2)	1.00 (0.89–1.12)	0.99
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point	1059 (12.8)	1034 (12.4)	1.02 (0.94–1.11)	0.66
Death from any cause	420 (4.9)	378 (4.2)	1.11 (0.96–1.27)	0.15
Death from cardiovascular causes	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
Myocardial infarction	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hospitalization for unstable angina	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hospitalization for heart failure	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hospitalization for coronary revascularization	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 μmol/liter)	194 (2.2)	178 (2.0)	1.08 (0.88–1.32)	0.46
Hospitalization for hypoglycemia	53 (0.6)	43 (0.5)	1.22 (0.82–1.83)	0.33

* Event rates and percentages are 2-year Kaplan–Meier estimates.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

TECOS

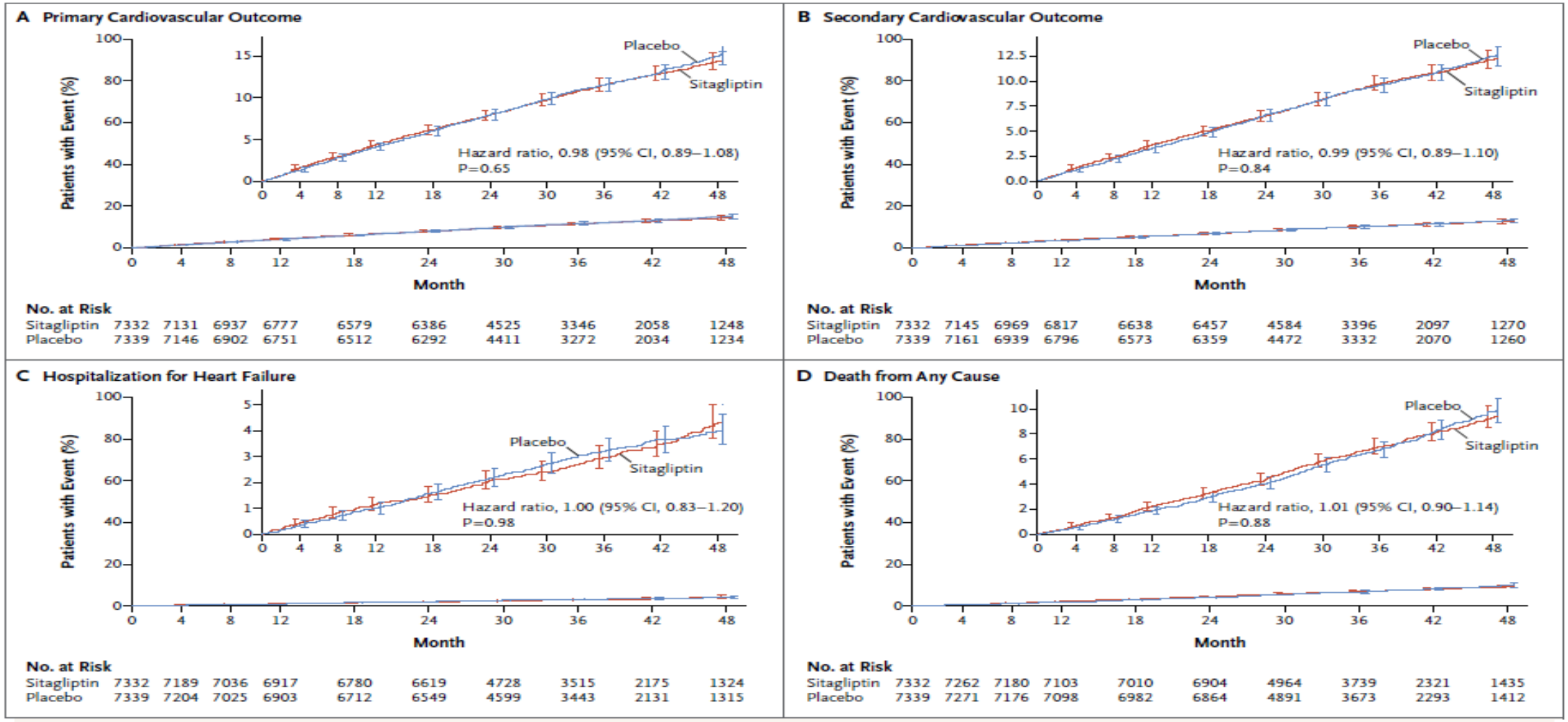
2015

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D., Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D., Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Rury R. Holman, M.B., Ch.B. for the TECOS Study Group

N Engl J Med 2015; 373:232-242 | July 16, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

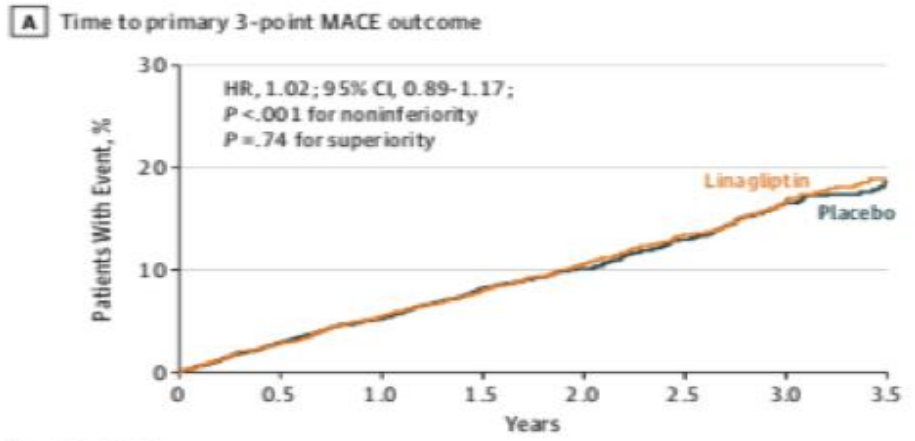


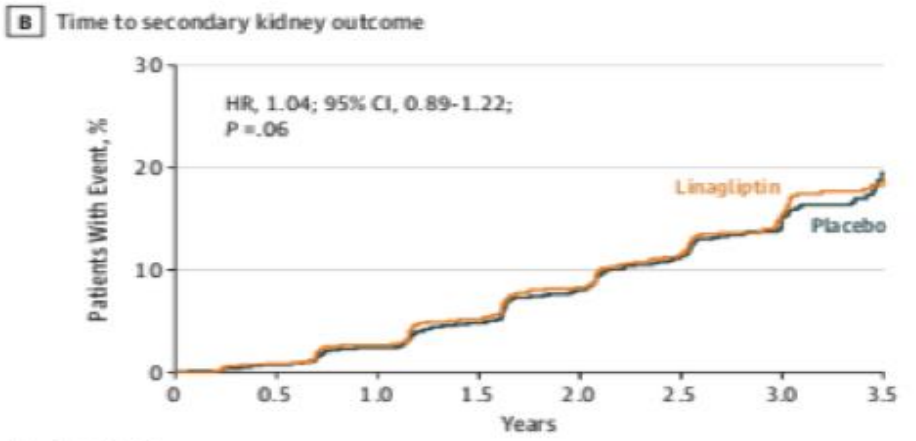
20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

JAMA | Original Investigation

Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk
The CARMELINA Randomized Clinical Trial

CARMELINA 2018





Hospitalization for heart failure	209 (6.0)	2.77	226 (6.5)	3.04	−0.27 (−0.82 to 0.28)	0.90 (0.74-1.08)	.26

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

7020 pacientes
DM2
ECV
Empagliflozina
3.1 años

2015

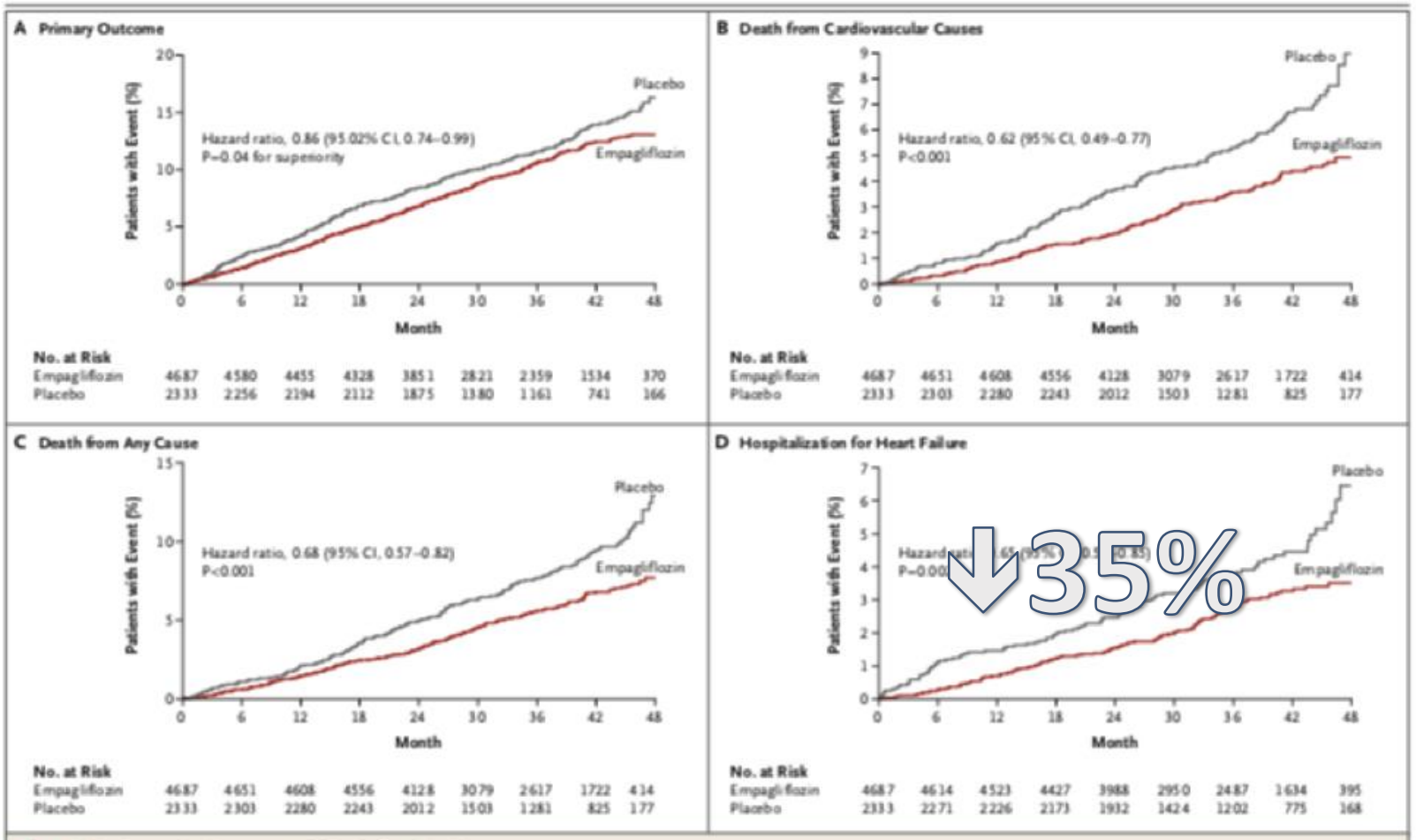


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

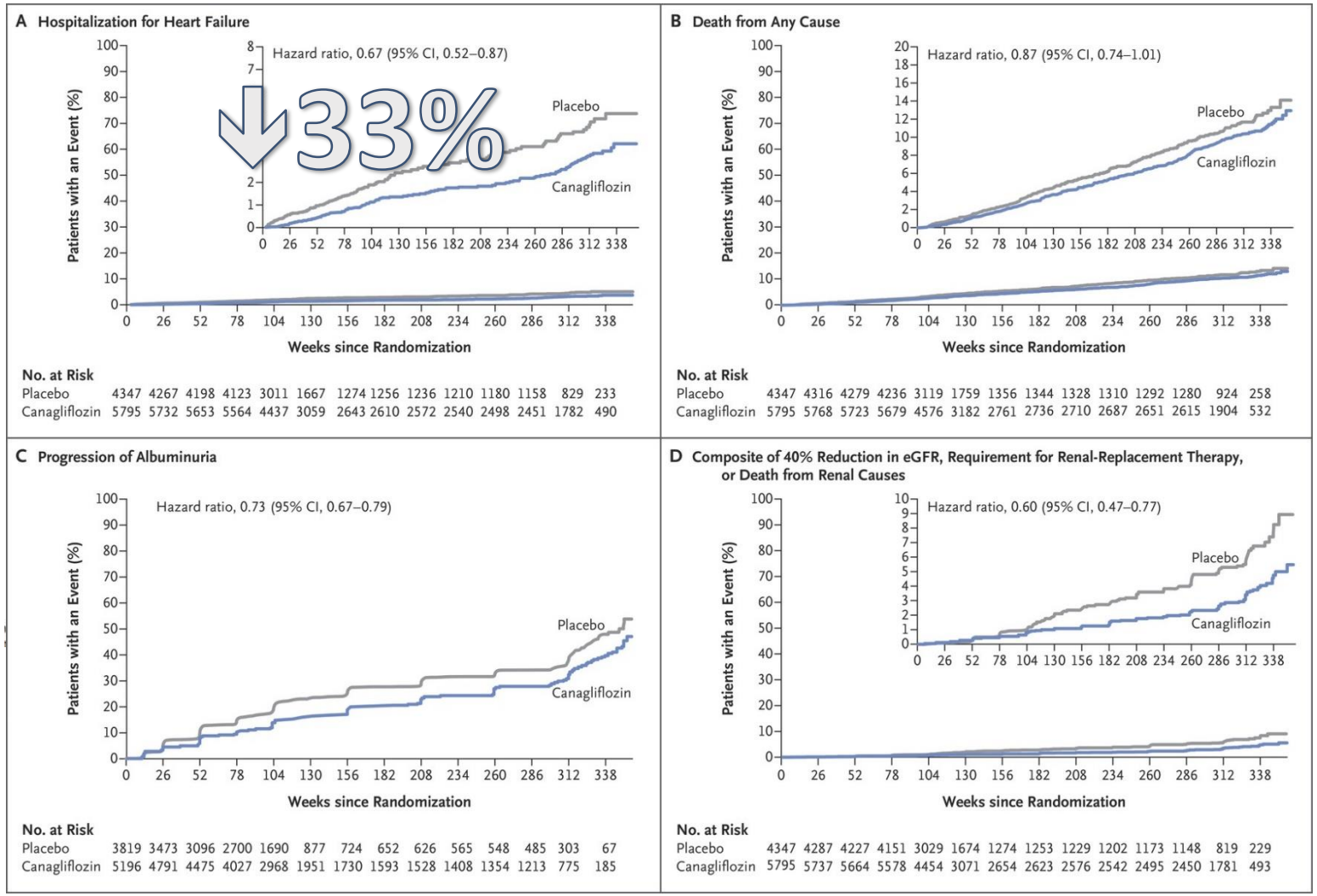
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*

ABSTRACT

10.142 pacientes
DM2
ECV y FRCV
Canagliflozina
3,6 años

2017



Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

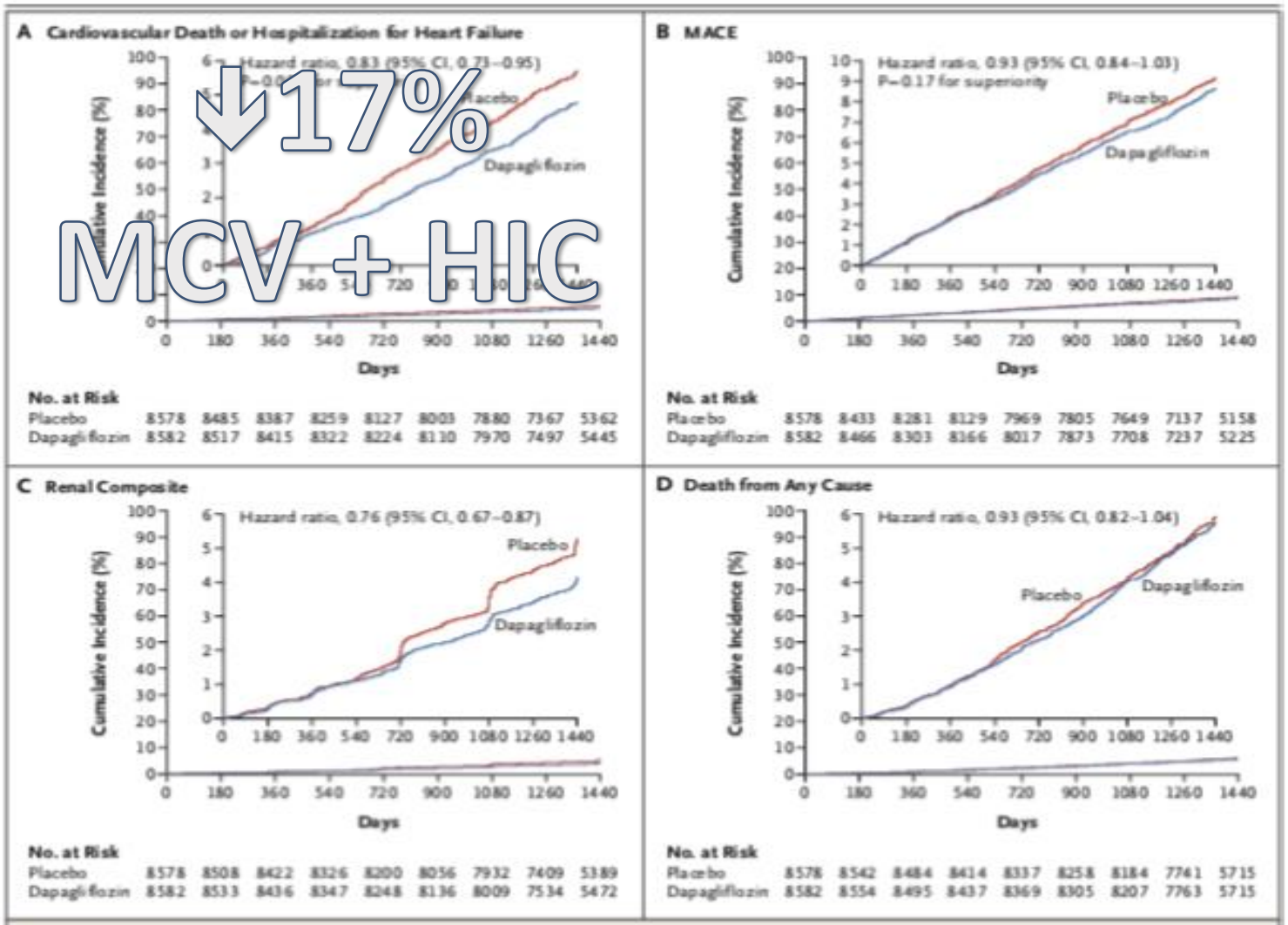
ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE–TIMI 58 Investigators*

17160 pacientes
DM2
59% FRCV
41% ECV
Dapagliflozina
4,2 años

2018



↓17%
MCV + HIC

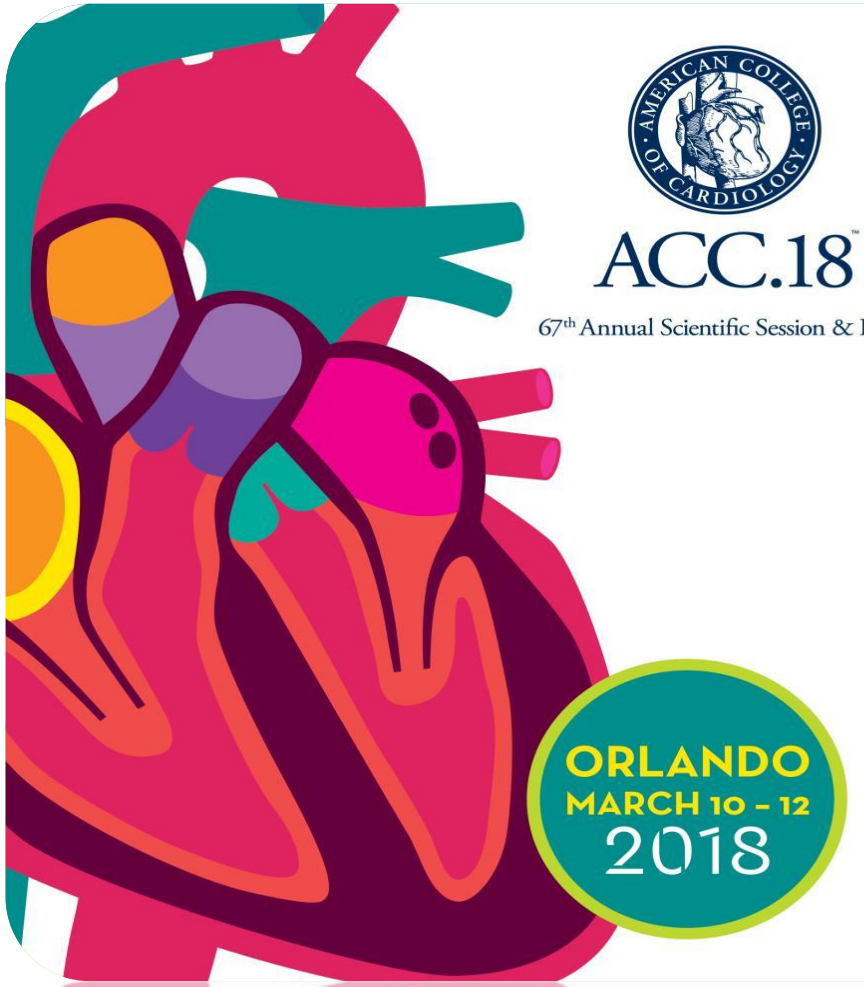
Figure 1. Major Cardiovascular and Renal Outcomes and Death from Any Cause.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

ESTUDIO	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
MACE – 3	0.86 0.74-0.99	0.86 0.75-0.97	0.93 0.84-1.03
MUERTE CV	0.62 0.49-0.77	0.87 0.72-1.06	0.98 0.82-1.17
IAM NO FATAL	0.87 0.70-1.09	0.85 0.69-1.05	0.89 0.77-1.01
ICTUS NO FATAL	1.24 0.92-1.67	0.90 0.71-1.15	1.01 0.84-1.21
HOSPITALIZACIÓN INSUF. CARDIACA	0.65 0.5-0.85	0.67 0.52-0.87	0.73 0.61-0.88
MORTALIDAD TOTAL	0.68 0.57-0.82	0.87 0.74-1.01	0.93 0.82-1.04

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES



20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

ACC.18
67th Annual Scientific Session & Expo

ORLANDO
MARCH 10 – 12
2018

LOWER RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND DEATH ASSOCIATED WITH INITIATION OF SGLT-2 INHIBITORS VERSUS OTHER GLUCOSE LOWERING DRUGS - REAL WORLD DATA ACROSS THREE MAJOR WORLD REGIONS WITH MORE THAN 400,000 PATIENTS: THE CVD-REAL 2 STUDY

Mikhail Kosiborod, MD on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group

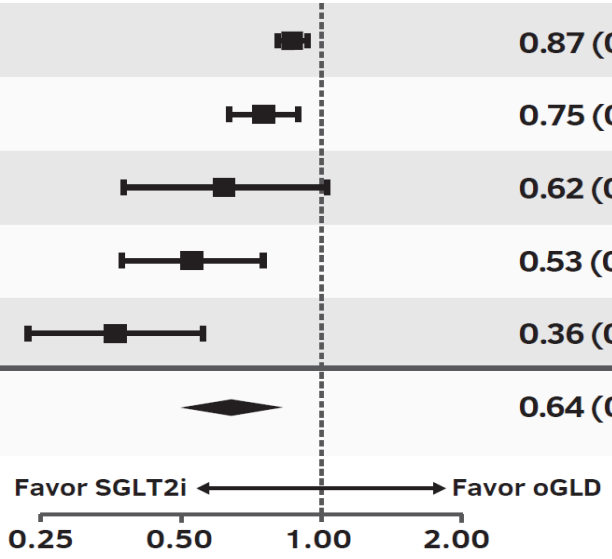
Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

CVDREAL2

Hospitalization for Heart Failure

Database	N	# of events	HR (95% CI)
Korea	336,644	5149	0.87 (0.82, 0.92)
Japan	67,780	565	0.75 (0.63, 0.89)
Singapore	2726	67	0.62 (0.38, 1.02)
Israel	19,472	128	0.53 (0.37, 0.75)
Canada	16,064	88	0.36 (0.24, 0.56)
Total	442,686	5997	0.64 (0.50, 0.82)



P-value for
SGLT2i vs. oGLD: p<0.001

ITT, unadjusted analysis

Heterogeneity p-value: p<0.001

ACC.18

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo

CrossMark

2015

Rhonda Bentley-Lewis, MD,[a] David Aguilar, MD,[b] Matthew C. Riddle, MD,[c] Brian Claggett, PhD,[d] Rafael Diaz, MD,[e] Kenneth Dickstein, MD, PhD,[f] Hertzel C. Gerstein, MD,[g] Peter Johnston, MD,[h] Lars V. Køber, MD,[i] Francesca Lawson, MD,[h] Eldrin F. Lewis, MD,[d] Aldo P. Maggioni, MD,[j] John J.V. McMurray, MD,[k] Lin Ping, MD,[h] Jeffrey L. Probstfield, MD,[l] Scott D. Solomon, MD,[d] Jean-Claude Tardif, MD,[m] Yujun Wu, PhD,[h] and Marc A. Pfeffer, MD, PhD[d], for the ELIXA Investigators *Boston, Brigham, MA; Houston, TX; Portland, OR; Santa Fe, Argentina; Stavenger, Norway; Ontario, Québec, Canada; Bridgewater, NJ; Copenhagen, Denmark; Florence, Italy; Glasgow, United Kingdom; and Seattle, WA*

Conclusion ELIXA will be the first trial to report the safety and efficacy of a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in people with T2DM and high CV event risk. (Am Heart J 2015;169:631-638.e7.)

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

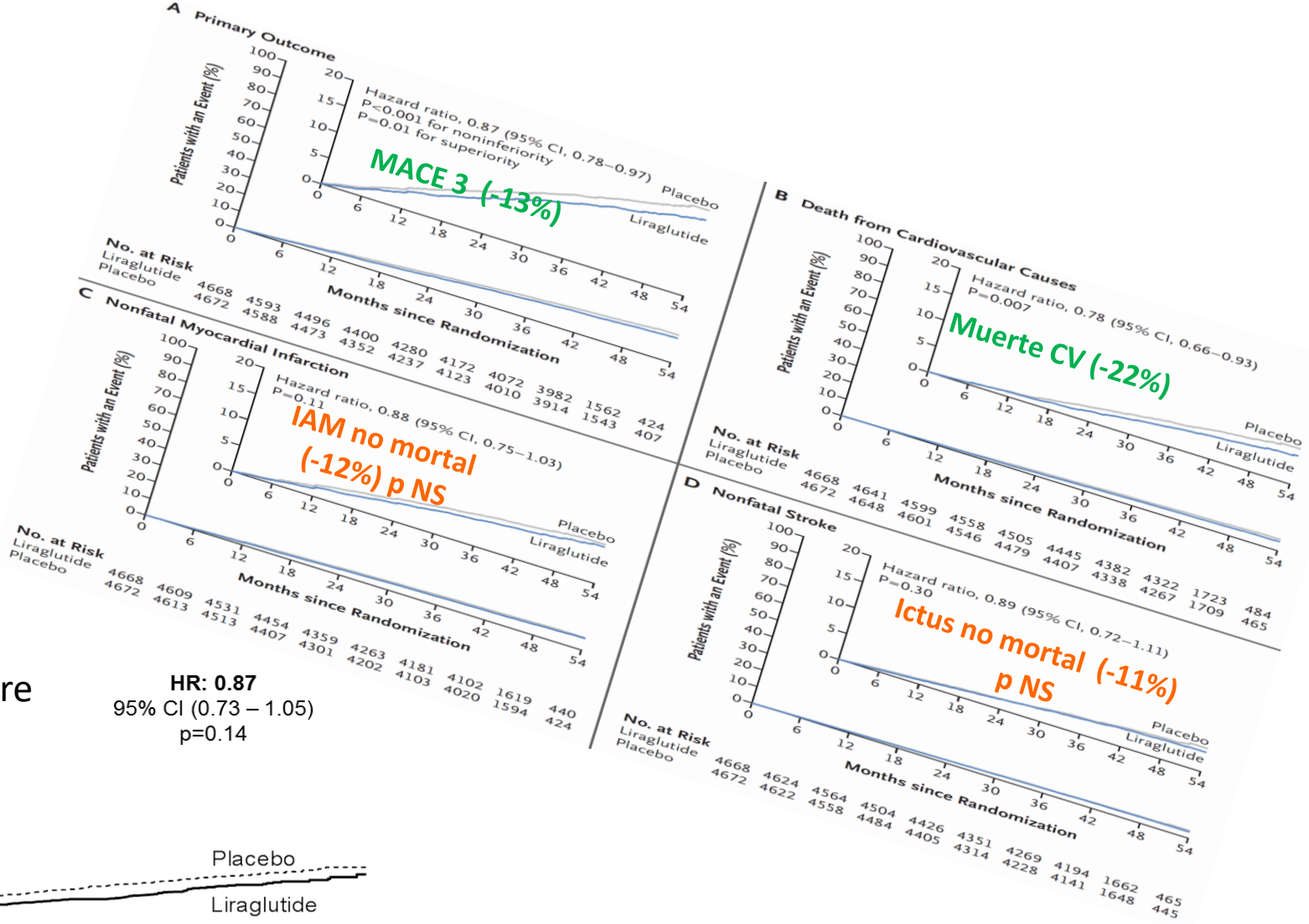
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2016

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

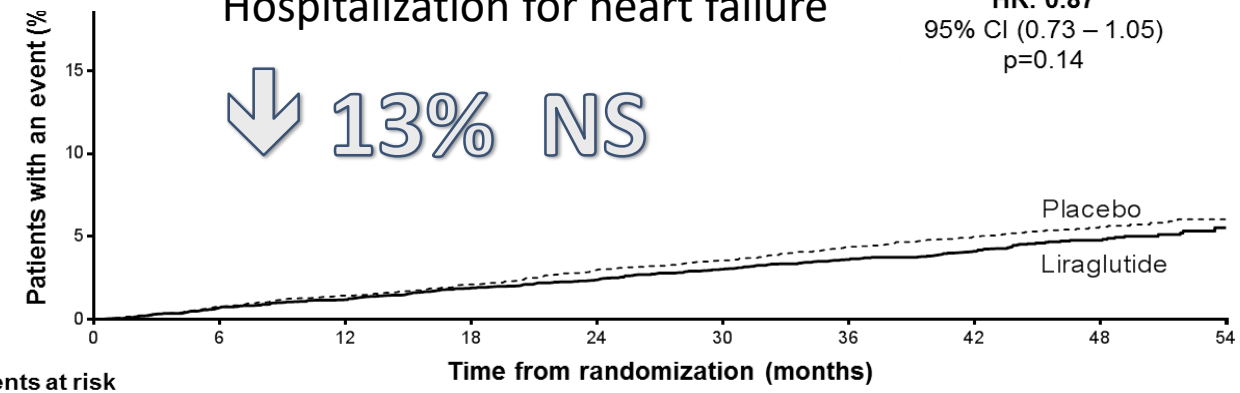
Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*



Hospitalization for heart failure

⇩ 13% NS

HR: 0.87
95% CI (0.73 – 1.05)
p=0.14



Patients at risk										
Liraglutide	4668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Placebo	4672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442

Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

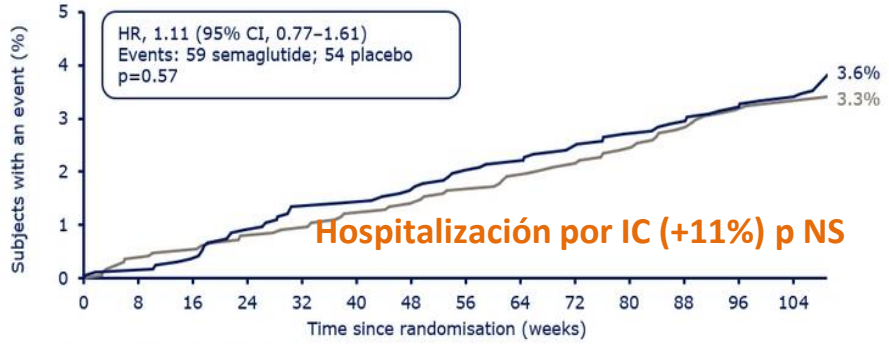
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2016

ORIGINAL ARTICLE

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators*

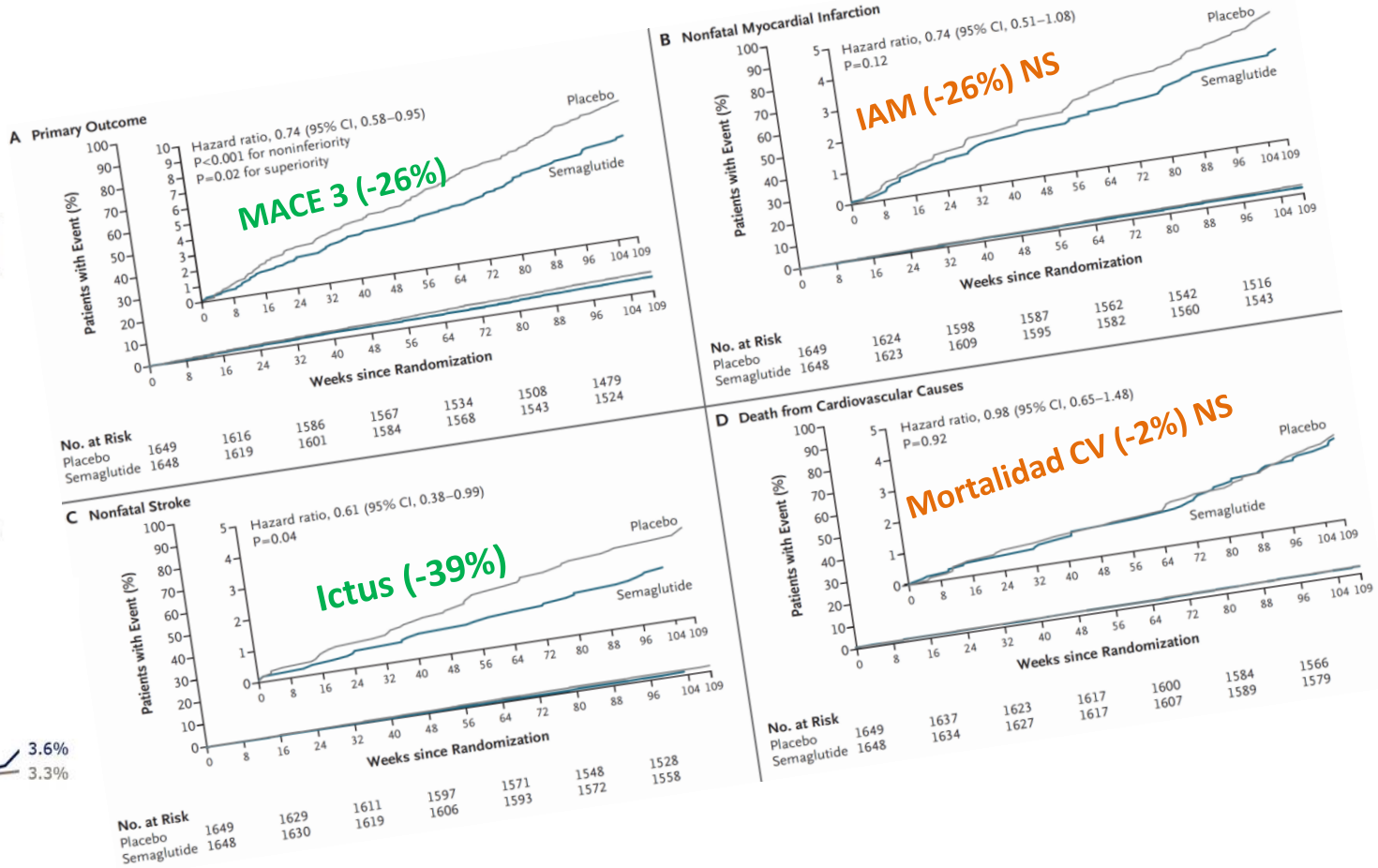
Hospitalisation for heart failure



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1628	1606	1592	1577	1555	1540	1530
Placebo	1649	1629	1609	1595	1571	1550	1522	1514

—Semaglutide —Placebo



Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

2017

Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.Med.Sci., M. Angelyn Bethel, M.D., Robert J. Mentz, M.D., Vivian P. Thompson, M.P.H., Yuliya Lokhnygina, Ph.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Juliana C. Chan, M.D., Jasmine Choi, M.S., Stephanie M. Gustavson, Ph.D., Nayyar Iqbal, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Steven P. Marso, M.D., Peter Öhman, M.D., Ph.D., Neha J. Pagidipati, M.D., M.P.H., Neil Poulter, F.Med.Sci., Ambady Ramachandran, M.D., Bernard Zinman, M.D., and Adrian F. Hernandez, M.D., M.H.S., for the EXSCEL Study Group*

EXSCEL met its primary safety hypothesis

- ✓ MACE-3 HR 0.91 (0.83, 1.00), p<0.001(non-inferiority)

EXSCEL did not meet its primary efficacy hypothesis

- ✓ MACE-3 HR 0.91 (0.83, 1.00), p=0.061 for superiority

Secondary outcomes were consistent with the primary outcome

- ✓ All-Cause Mortality: HR 0.86 (95% CI 0.77, 0.97), p=0.016
- ✓ Cardiovascular Death: HR 0.88 (95% CI 0.76, 1.02), p=0.096
- ✓ Fatal or Non-Fatal Myocardial Infarction
  HR 0.97 (95% CI 0.85, 1.10), p=0.622
- ✓ Fatal or Non-Fatal Stroke: HR 0.85(95% CI 0.70, 1.03), p=0.095
- ✓ Hospitalisation for Acute Coronary Syndrome
  HR 1.05 (95% CI 0.94, 1.18), p=0.402
- ✓ Hospitalisation for HF: HR 0.94 (95% CI 0.78, 1.13), p=0.485

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

HARMONY-OUTCOMES 2018

	Albiglutide (n=4731)		Placebo (n=4732)		Hazard ratio (95% CI)	p value*
	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)		
Primary composite outcome†	338 (7%)	4·57	428 (9%)	5·87	0·78 (0·68–0·90)	<0·0001, 0·0006
Secondary outcomes						
Expanded composite outcome‡	373 (8%)	5·06	468 (10%)	6·45	0·78 (0·69–0·90)	0·0005
Death from cardiovascular causes	122 (3%)	1·61	130 (3%)	1·72	0·93 (0·73–1·19)	0·578
Fatal or non-fatal myocardial infarction	181 (4%)	2·43	240 (5%)	3·26	0·75 (0·61–0·90)	0·003
Fatal or non-fatal stroke	94 (2%)	1·25	108 (2%)	1·45	0·86 (0·66–1·14)	0·300
Composite of death from cardiovascular causes or hospital admission for heart failure	188 (4%)	2·49	218 (5%)	2·92	0·85 (0·70–1·04)	0·113
Death from any cause	196 (4%)	2·44	205 (4%)	2·56	0·95 (0·79–1·16)	0·644

Hazard ratios and p values were estimated with a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable. *Data for the primary outcome are the p value for non-inferiority, p value for superiority; all other p values are nominal p values for superiority. †Included death from cardiovascular causes (102 patients in the albiglutide group vs 109 patients in the placebo group), non-fatal myocardial infarction (160 patients vs 228 patients), or non-fatal stroke (76 patients vs 91 patients). ‡Included death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or urgent coronary revascularisation for unstable angina.

***Table 2:* Primary and secondary cardiovascular outcomes**

Hernandez AF et al. Lancet. 2018. Published Online October 2, 2018

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Beneficios CV independientes de su papel como ADOs

ESC European Society of Cardiology — European Heart Journal (2018) 0, 1 — CURRENT OPINION

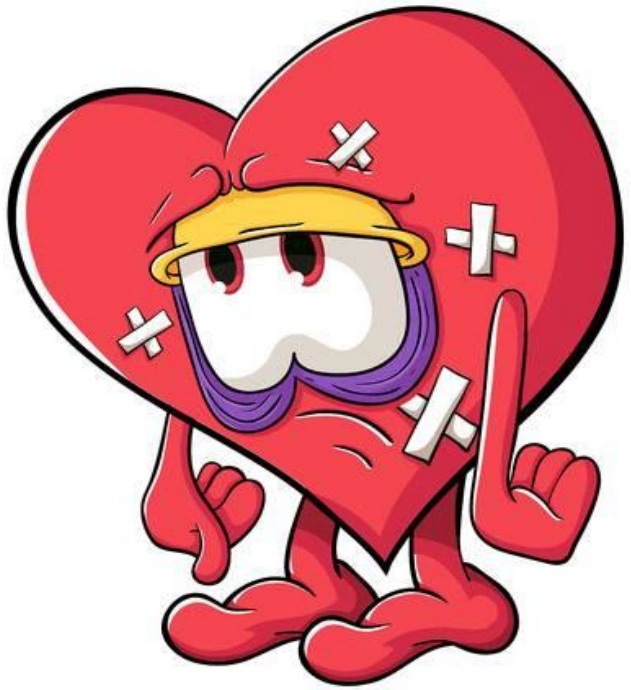
Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology

Christoph Maack[1], Michael Lehrke[2], Johannes Backs[3], Frank R. Heinzel[4], Jean-Sebastien Hulot[5,6], Nikolaus Marx[7], Walter J. Paulus[8], Patrick Rossignol[9], Heinrich Taegtmeyer[10], Johann Bauersachs[11], Antoni Bayes-Genis[12,13], Dirk Brutsaert[13], Heiko Bugger[14], Kieran Clarke[15], Francesco Cosentino[16], Gilles De Keulenaer[17], Alessandra Dei Cas[18,19], Arantxa González[20], Martin Huelsmann[21], Guido Iaccarino[22], Ida Gjervold Lunde[23], Alexander R. Lyon[24], Piero Pollesello[25], Graham Rena[26], Niels P. Riksen[27], Giuseppe Rosano[28,29], Bart Staels[30,31,32,33], Linda W. van Laake[34], Christoph Wanner[35], Dimitrios Farmakis[36], Gerasimos Filippatos[37], Frank Ruschitzka[38], Petar Seferović[38], Rudolf A. de Boer[39], and Stephane Heymans[40,41,42a]

Drug class	Agent (trial)	Composite CV endpoints	Heart failure endpoints
Biguanides (=)	Metformin (Meta-analysis; 35 trials)[90]	CV death, MI, HF, stroke 0.94 (0.82–1.07)	Not reported
Glitazones (thiazolidinediones) (✗)	Pioglitazone (PROactive; $n = 5238$)[119]	Death, MI, stroke 0.84 (0.72–0.98)	Any HF event 11% vs. 8% ($P < 0.0001$)
	Rosiglitazone (RECORD; $n = 4447$)[118]	CV death or hospital 0.99 (0.85–1.16)	HF death or hospital 2.10 (1.35–3.27)
GLP-1 receptor agonists (✓)	Lixisenatide (ELIXA; $n = 6068$)[136]	CV death, MI, UA, stroke 1.02 (0.89–1.17)	HF hospital 0.96 (0.75–1.23)
	Liraglutide (LEADER; $n = 9340$)[127]	CV death, MI, stroke 0.87 (0.78–0.97)	HF hospital 0.87 (0.73–1.05)
	Semaglutide (SUSTAIN-6; $n = 3297$)[126]	CV death, MI, stroke 0.74 (0.58–0.95)	HF hospital 1.11 (0.77–1.61)
	Exenatide (EXSCEL; $n = 14752$)[137]	CV death, MI, stroke 0.91 (0.83–1.00)	HF hospital 0.94 (0.78–1.13)
DDP-4 inhibitors (=)	Alogliptin (EXAMINE; $n = 5380$)[120]	CV death, MI, stroke 0.96 (≤1.16)	Not reported
	Saxagliptin (SAVOR-TIMI 53; $n = 16492$)[119]	CV death, MI, stroke 1.00 (0.89–1.12)	HF hospital 1.27 (1.07–1.51)
	Sitagliptin (TECOS; $n = 14671$)[105]	CV death, MI, UA, stroke 0.98 (0.88–1.09)	HF hospital 1.00 (0.83–1.20)
SGLT2 inhibitors (✓)	Empagliflozin (EMPA-REG; $n = 7020$)[126]	CV death, MI, stroke 0.86 (0.74–0.99)	HF hospital 0.65 (0.50–0.85)
	Canagliflozin (CANVAS; $n = 10142$)[144]	CV death, MI, stroke 0.86 (0.75–0.97)	HF hospital 0.67 (0.52–0.87)
	Dapaglifozin (DECLARE-TIMI 58: n = 17276)[153]	CV death, MI, stroke 0.93 (0.84-1.03)	HF hospital 0.73 (0.61-0.88)

CV, cardiovascular; DDP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2; UA, unstable angina.

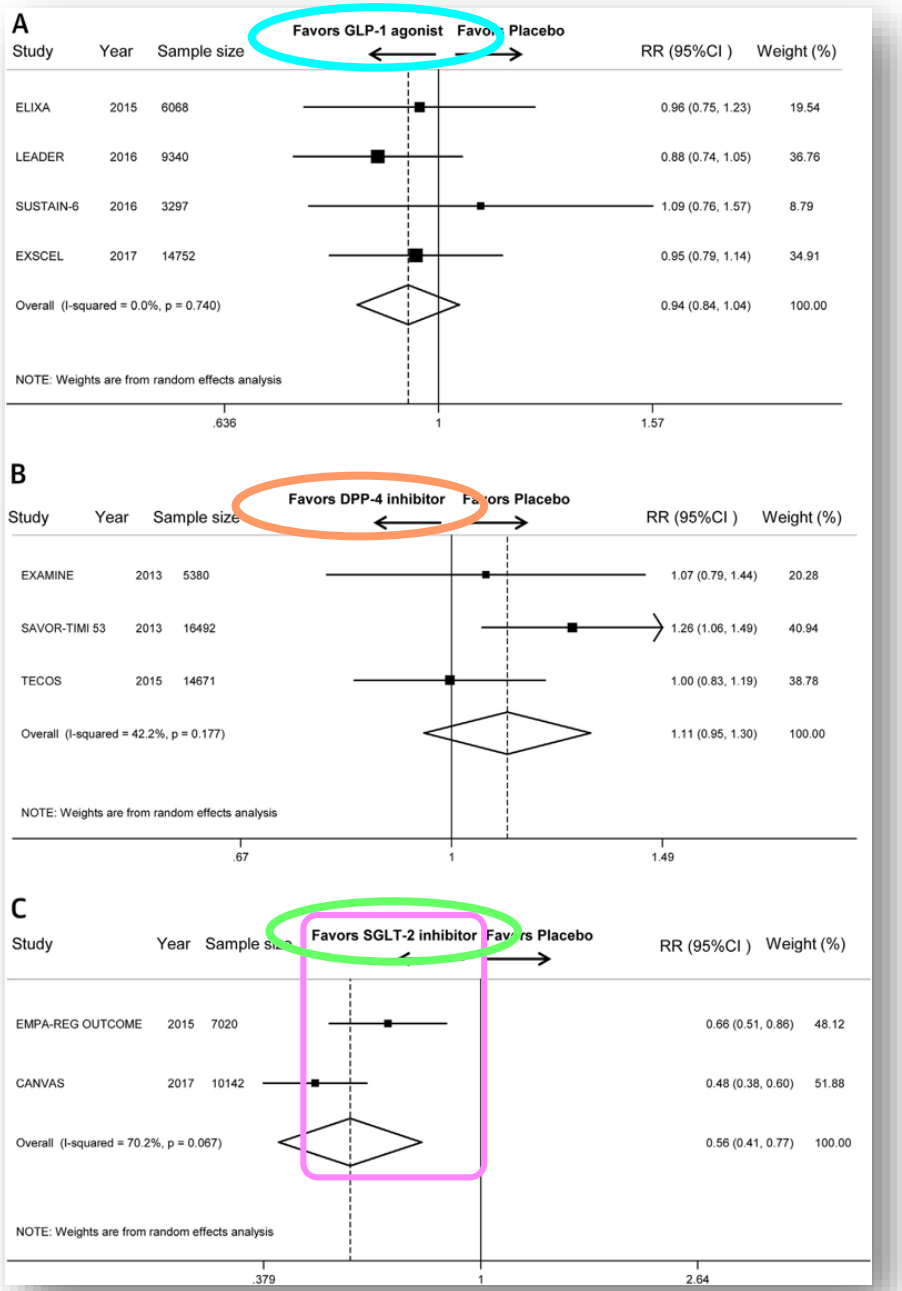
Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES



arGLP1

iDPP4

iSGLT2



IC en DM2:
♂x2 y ♀x4
Mortalidad x2,
supervivencia 4 años.

Kramer et al. Comparison of new glucose-lowering drugs on risk of heart failure in T2DM. JACC (2018)

Recomendaciones para prevenir o retrasar la aparición de insuficiencia cardiaca manifiesta o retrasar la muerte antes de la aparición de los síntomas

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]	Ref[c]
Se recomienda tratar la hipertensión para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	I	A	126, 129, 150, 151
Se recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes con alto riesgo o EAC confirmada, en presencia o ausencia de disfunción sistólica del VI, a efectos de prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	I	A	137-140, 152
Se recomienda el asesoramiento y el tratamiento para dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol de fumadores y personas que consumen alcohol en exceso, a efectos de prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	I	C	131-134
Se debe considerar el tratamiento de otros factores de riesgo (como obesidad, disglucemia) para prevenir o retrasar la aparición de la IC	IIa	C	130, 141, 153-155
Se debe considerar el tratamiento con empagliflozina para pacientes con diabetes de tipo 2 para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	IIa	B	130
Se recomienda el tratamiento con IECA para pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática e historia de infarto de miocardio para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	I	A	5, 144, 145
Se recomienda el tratamiento con IECA para pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática sin historia de infarto de miocardio para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	I	B	5
Se debe considerar el tratamiento con IECA para pacientes con EAC estable aunque no tengan disfunción sistólica del VI para prevenir o retrasar la aparición de la IC	IIa	A	142
Se recomiendan los bloqueadores beta para pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática e historia de infarto de miocardio para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida	I	B	146
Se recomienda implantar DAI para prevenir la muerte súbita y prolongar la vida de los pacientes: *1.* Con disfunción sistólica del VI asintomática (FEVI ≤ 30%) de origen isquémico, tras un mínimo de 40 días desde el infarto agudo de miocardio *2.* Con miocardiopatía dilatada asintomática de origen no isquémico (FEVI ≤ 30%) que reciben TMO	I	B	149, 156-158

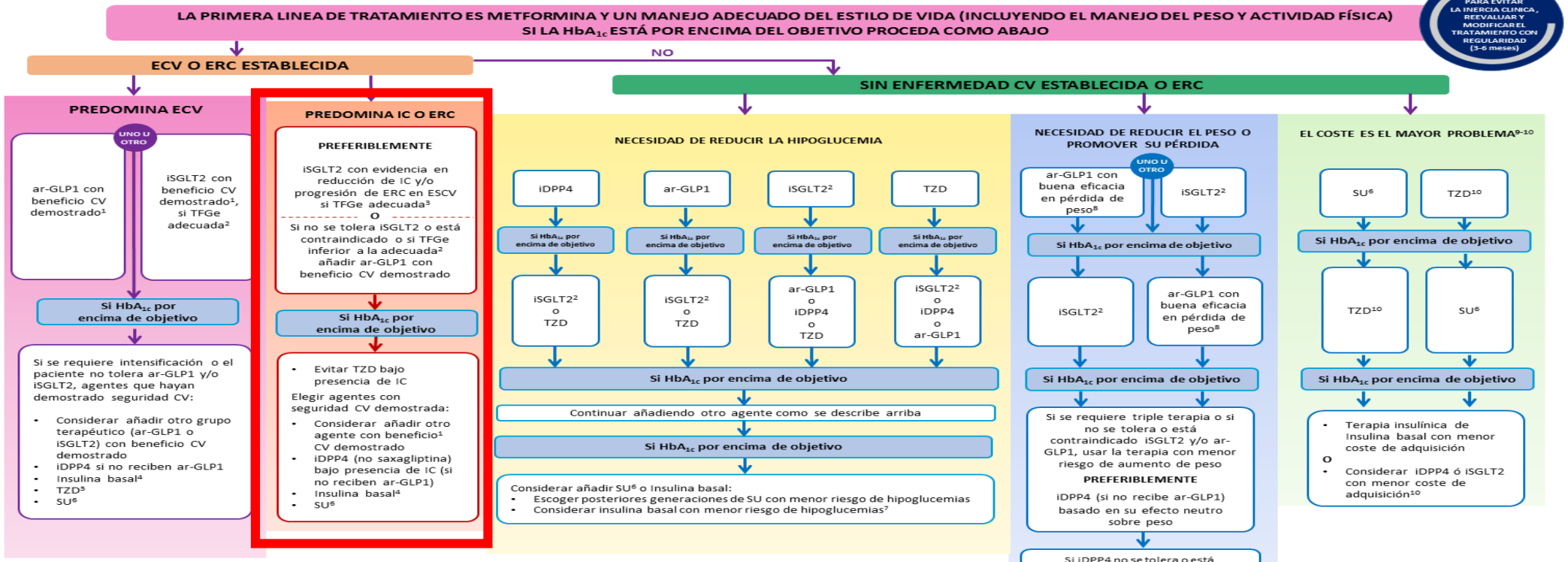
20<40 Rising Stars de la Fundación redGDPS

American Diabetes Association

EASD European Association for the Study of Diabetes

CONSENSO ADA/EASD 2018

TERAPIA ANTIHIPERGLUCEMIANTE EN DM2: ENFOQUE GLOBAL[1]



1. Beneficio CV demostrado significa que tienen datos en reducción de eventos CV en ficha técnica. Para ar-GLP1 fuerte evidencia para liraglutida > semaglutida* > exenatida liberación prolongada. Para iSGLT2 evidencia modestamente más fuerte para empagliflozina > canagliflozina.
2. En relación al nivel indicado de TFGe para inicios y mantenimiento, ser consciente que para iSGLT2 varia por región y agente individual
3. Tanto empagliflozina como canagliflozina han demostrado reducción en IC y reducción en progresión de ERC en ESCV
4. Degludec o glargine U100 han demostrado seguridad CV
5. Las dosis bajas pueden ser mejor toleradas aunque menos estudiados sus efectos CV
6. Elegir posteriores generaciones de SU con menor riesgo de hipoglucemias
7. Degludec /glargine U300 < glargine U100/ detemir < insulina NPH
8. Semaglutida*> liraglutida > dulaglutida > exenatida> lixisenatida
9. Si no hay comorbilidades especificas (ej. Enfermedad CV no establecida, bajo riesgo de hipoglucemia, y poca prioridad respecto a evitar el aumento de peso o comorbilidades no relacionadas con el peso)
10. Considerar los costes de los medicamentos de manera específica por país y región. En algunos países, TZD es relativamente más cara y los iDPP4 relativamente más baratos

* Medicamento aún no comercializado en España **ERC**: enfermedad renal crónica; **ESCV**: estudios cardiovasculares; **TZD**: tiazolidinedionas; **IC**: insuficiencia cardiaca; **TFGe**: tasa de filtración glomerular estimada

Figura 2. Terapia antihiperglucemiante en DM2: enfoque global. CV, cardiovascular; iDPP4, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4; ar-GLP1, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón; iSGLT2 , inhibidor de SGLT2; SU, sulfonilurea

Fundación redGDPS Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

En pacientes con ECVA, IC o NC confirmada

Predomina la IC O la NC

PREFERENTEMENTE

iSGLT-2 con indicios de que mejora la IC o frena la progresión de la NC en los ERCV si la FGe es adecuada‡

O BIEN

Si el tratamiento con SGLT-2i no se tolera o está contraindicado o si la FGe es inferior a la adecuada†, añadir un ARGLP-1 con beneficio demostrado en la ECV*#

Si la HbA_{1c} está por encima del objetivo

- Evitar la administración de TZD en pacientes con IC

Elegir fármacos con seguridad CV demostrada:

- Considerar la adición de la otra clase con beneficio demostrado en la ECV*
- iDPP-4 (distinto de saxagliptina) en presencia de IC (si no está recibiendo ARGLP-1)
- Insulina basal§
- SU||

Se prefieren los iSGLT-2 a los ARGLP-1 porque se han observado reducciones significativas y sistemáticas de las hospitalizaciones por IC en los ensayos de iSGLT-2

iSGLT-2

Preferentemente empagliflozina

ARGLP-1

Preferentemente liraglutida

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

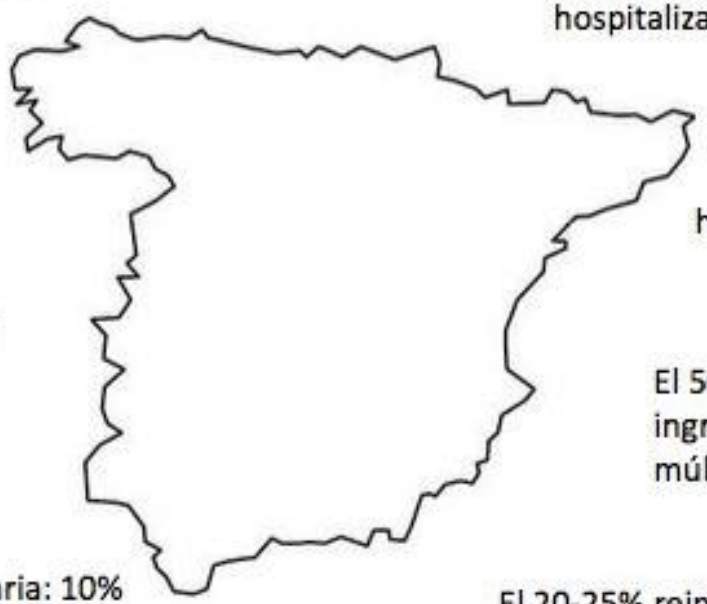
20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Magnitud del problema

1.300.000 personas con IC

Cuarta causa de mortalidad
(>17000 en 2011)

Causa más frecuente de
hospitalización en >65 años.



>100.000
hospitalizaciones anuales

IC= 3,8% gasto sanitario

El 50% de los pacientes
ingresados son >75 años y
múltiples comorbilidades

Mortalidad intrahospitalaria: 10%
Mortalidad al año: 16%
Mortalidad a los 5 años : 50%

El 20-25% reingresa en el
Hospital en <30 días

Dos visitas a urgencias por año (50% ingresan)

Instituto Nacional de Estadística

Montes-Santiago et al Med Clin 2014; 142 (supl 1):3-8

redGDPS responde

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

¿Qué debemos/podemos hacer en Atención Primaria?

- Identificar activamente a los **pacientes con IC**. Recordar la alta prevalencia de IC en pacientes DM2

- Inicio de tratamiento con fármacos que hayan evidenciado **disminuir IC y/o progresión de ERD**

- **No retrasar** el inicio de estos fármacos para evitar que no puedan usarse por TFG

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

MUCHAS GRACIAS