



20<40 Rising Stars
de la Fundació redGDPS

Antidiabéticos del siglo XXI arGLP-1 y Pioglitazona

Manel Mata Cases
CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)



20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Antidiabéticos del siglo XXI arGLP-1 y Pioglitazona

Declaración de conflictos de interés:

Honorarios de ASTRA-ZENECA, BAYER, BOEHRINGER INGELHEIM, BMS, ESTEVE, FERRER, GSK, LILLY, MENARINI, MERCK, MSD, NOVARTIS, NOVO NORDISK, SANOFI y SERVIER por la participación en "Advisory Boards", cursos y conferencias sobre tratamiento de la diabetes.

Manel Mata Cases
CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)

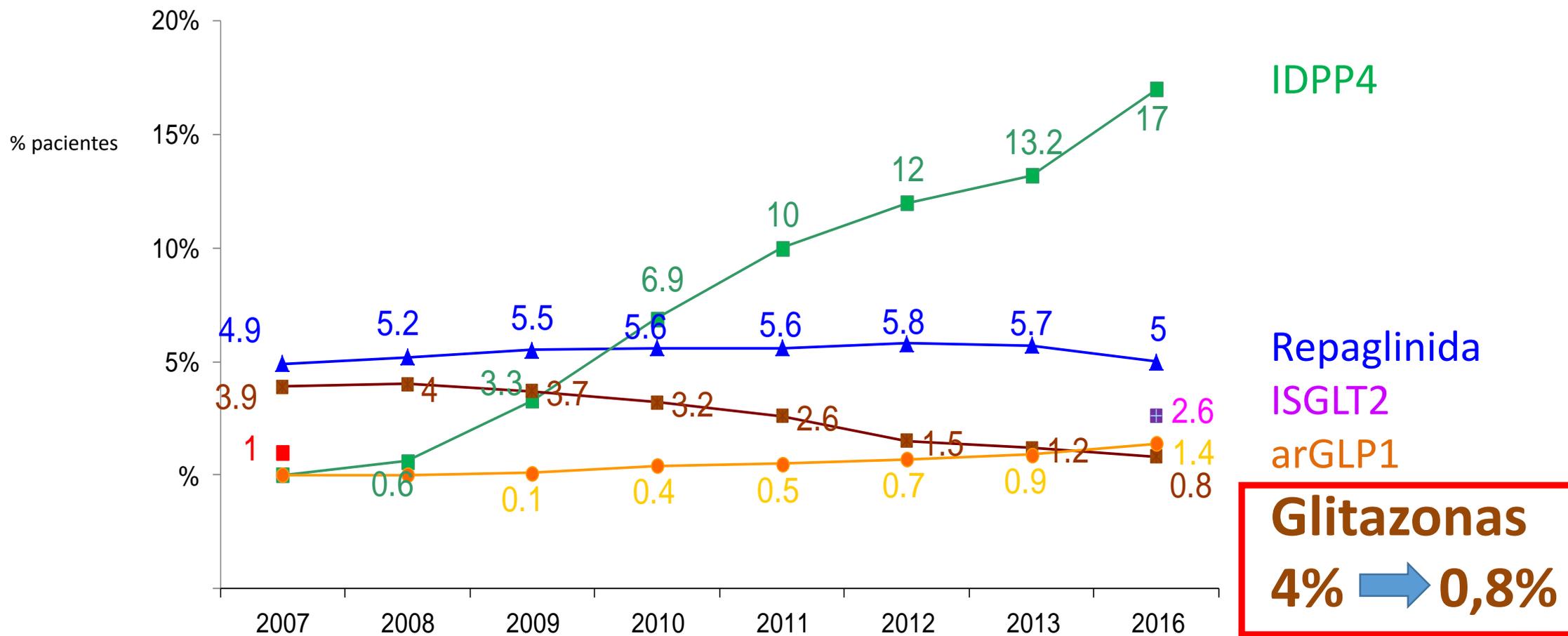
Pioglitazona en la cuerda floja:
Injustamente finiquitada?





20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

SIDIAP Catalunya: antidiabéticos no insulínicos, 2007-2016



IDPP4

Repaglinida

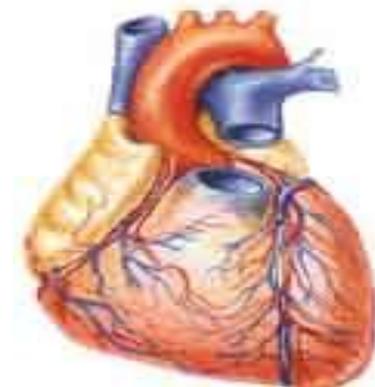
ISGLT2

arGLP1

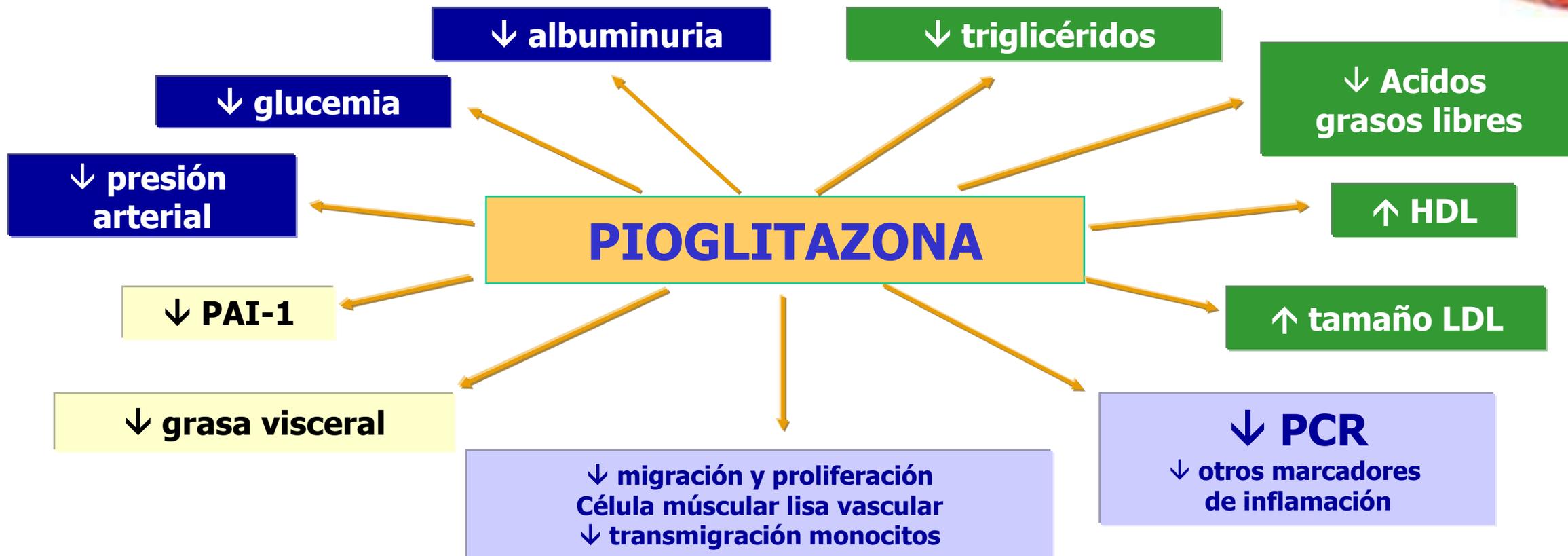
Glitazonas
4% → 0,8%



Efectos de las glitazonas



Reducen la resistencia a la insulina, sin riesgo de hipoglucemia
PROactive (Pioglitazona): ↓ 16% RR muerte + IAM + AVC¹



IAM: Infarto Agudo de Miocardio

AVC: Accidente vascular cerebral

PCR: Proteína C Reactiva

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1

1. Dormandy JA et al. Lancet 2005;366:1279-89.

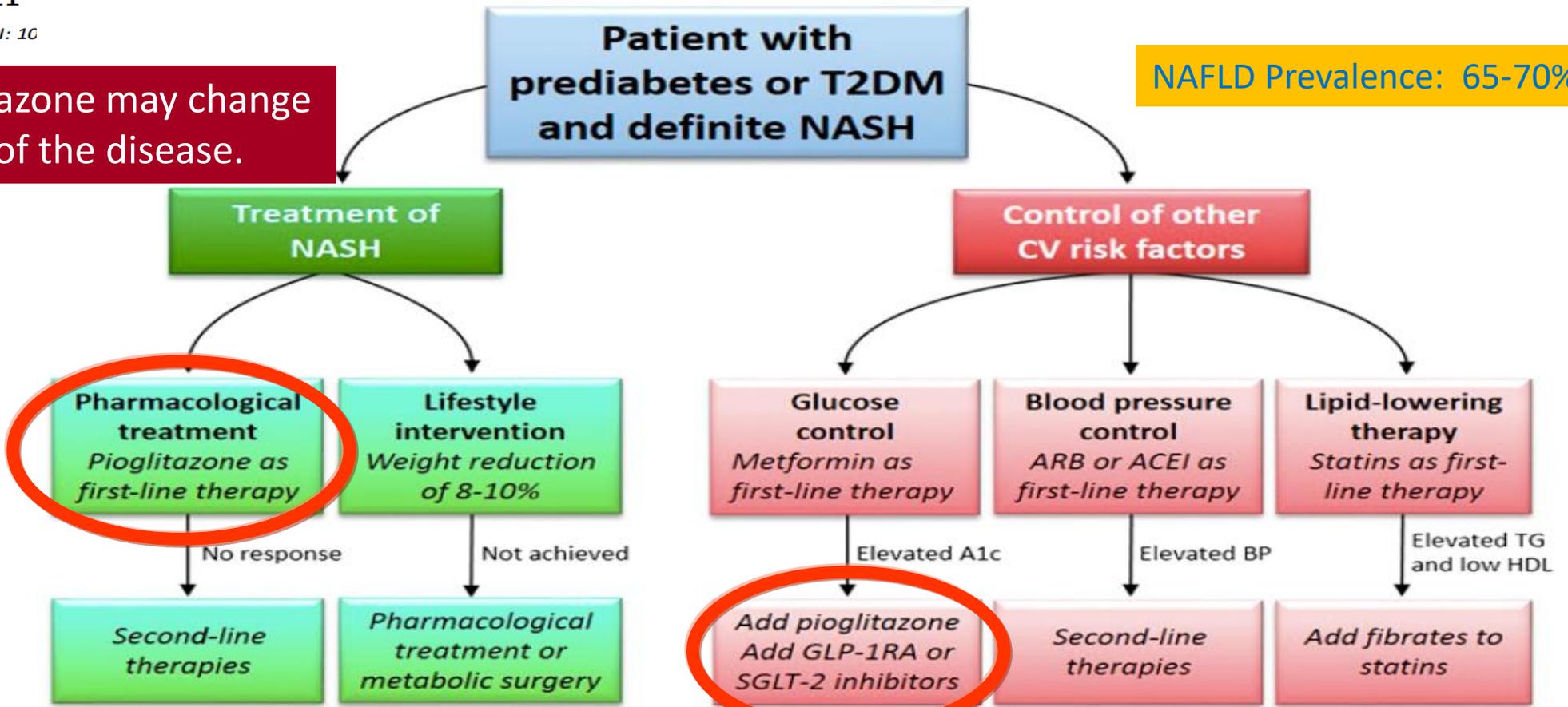


Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action

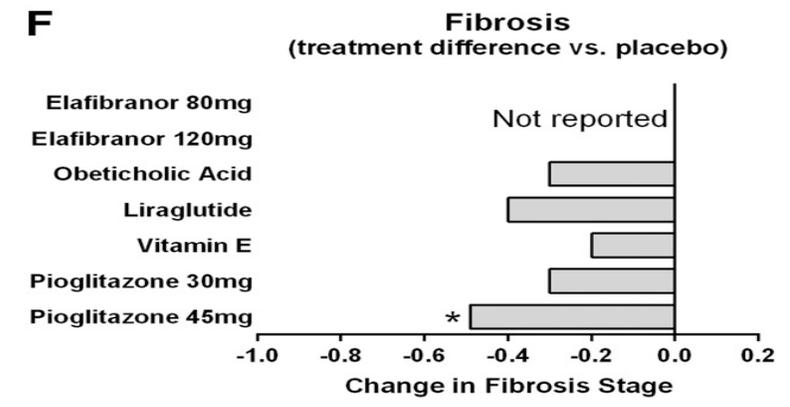
Diabetes Care 2017;40:419-430 | DOI: 10

Fernando Bril¹ and Kenneth Cusi^{1,2}

In summary, pioglitazone may change the natural history of the disease.



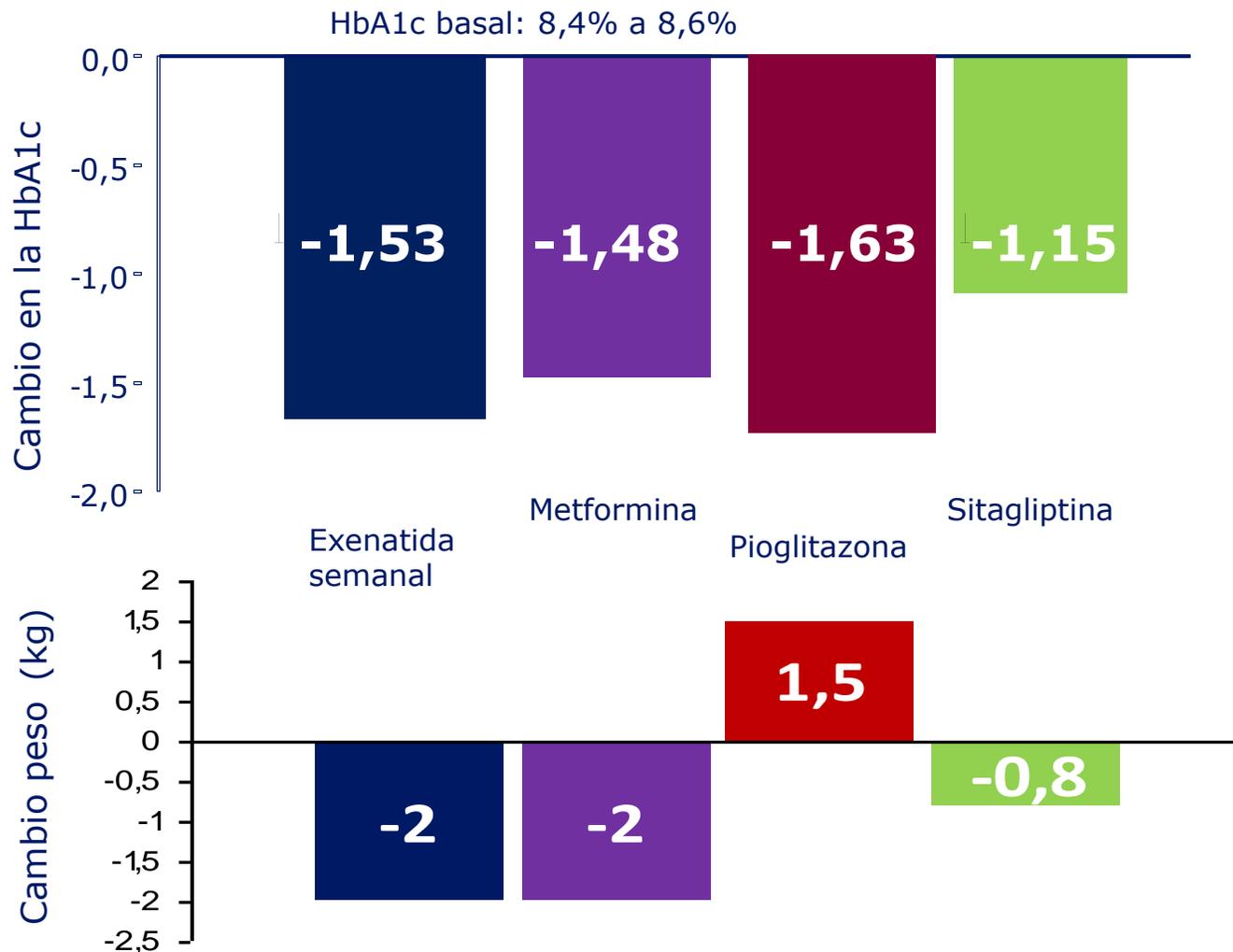
NAFLD Prevalence: 65-70%





Exenatida semanal vs Met vs Pio vs Sitagliptina

DURATION-4 study: Monoterapia durante 26 semanas



HbA1c

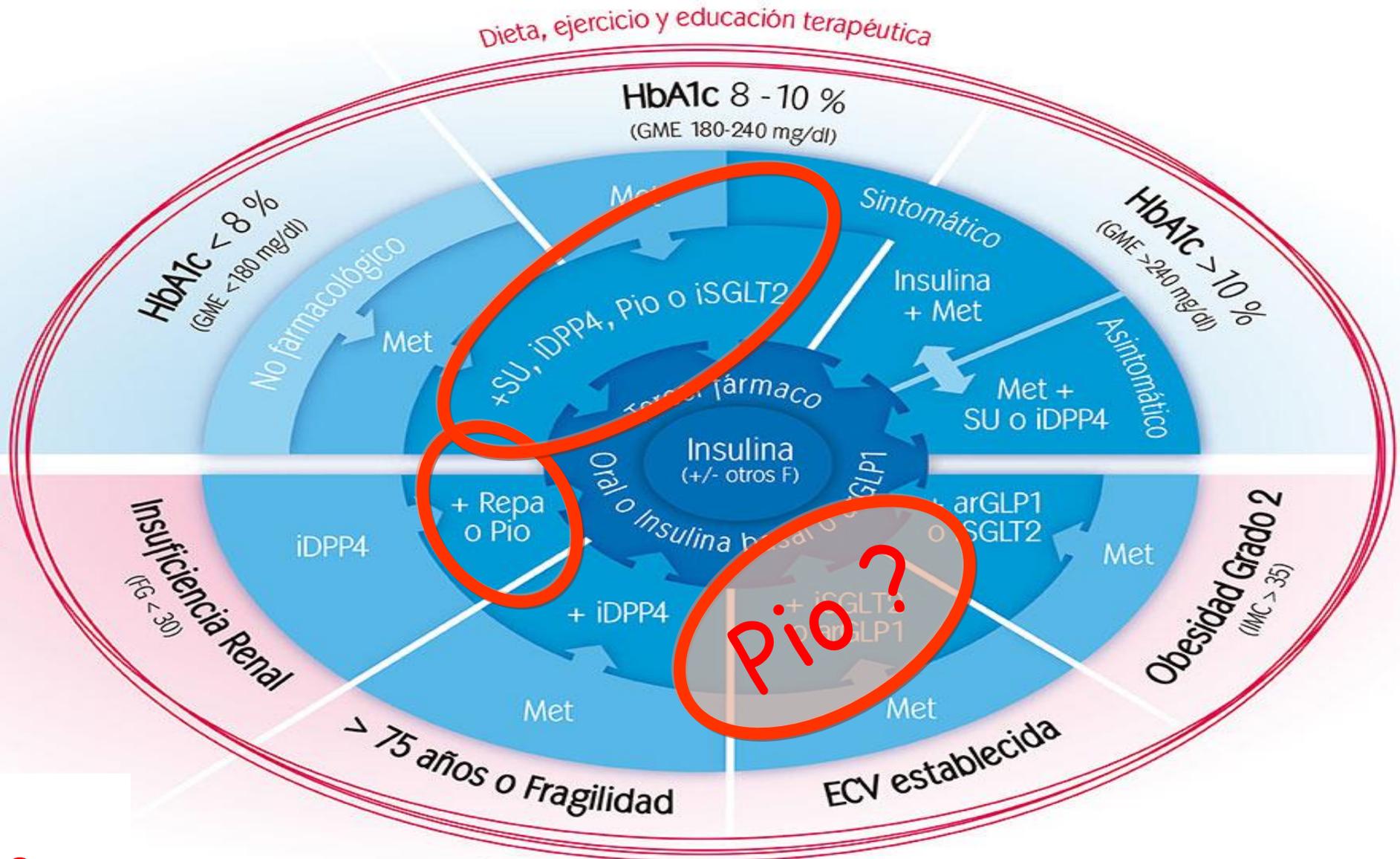
Efectos adversos

	Exe	Met	Pio	Sita
Hipos	5,2	4,1	3,7	3,1
Náuseas	11,3	6,9	4,3	3,7
Diarrea	10,9	12,6	3,7	5,5
Edemas	0	0,4	7,4	0,6

Peso

GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE



Algoritmo de tratamiento RedGDPS 2017

Dieta, ejercicio y educación terapéutica



**Pioglitazona:
Beneficios cardiovasculares?**

Gente de circo, 2007, óleo sobre tela, 167 x 182 cm.

Pioglitazona en prevención secundaria: PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular eVEnts) N= 5238 DM2 con ECV, 3 años

La adición de Pio 45 mg (vs placebo) redujo:
10% Cualquier evento CV (p=0.095)
16% IAM+AVC+Muerte (p=0.027)

NNT 48

Análisis de subgrupos: pacientes con AVC o IAM

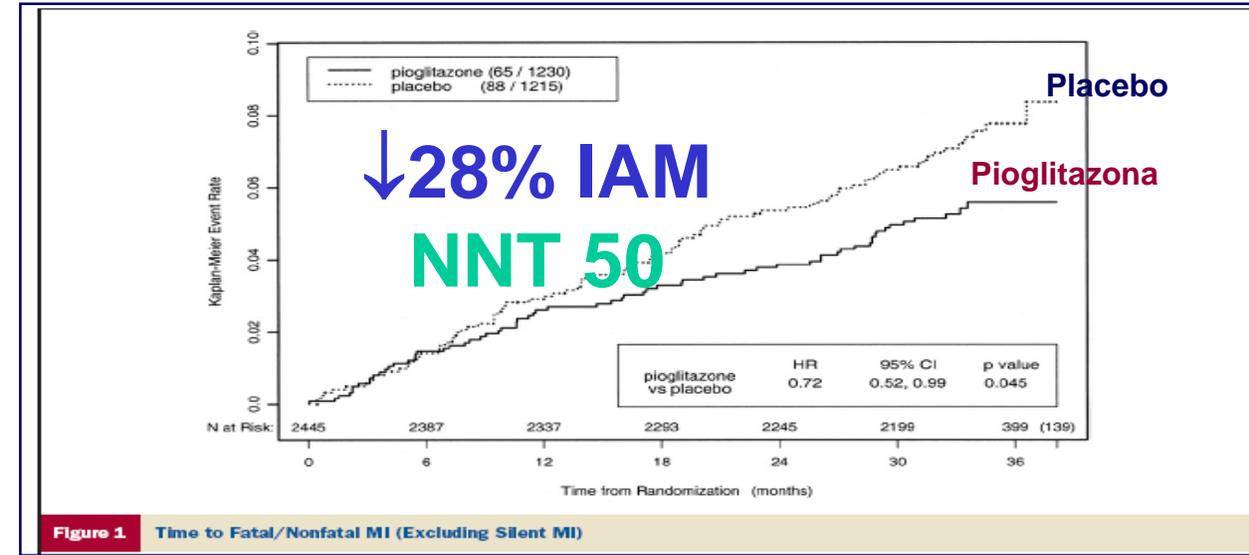
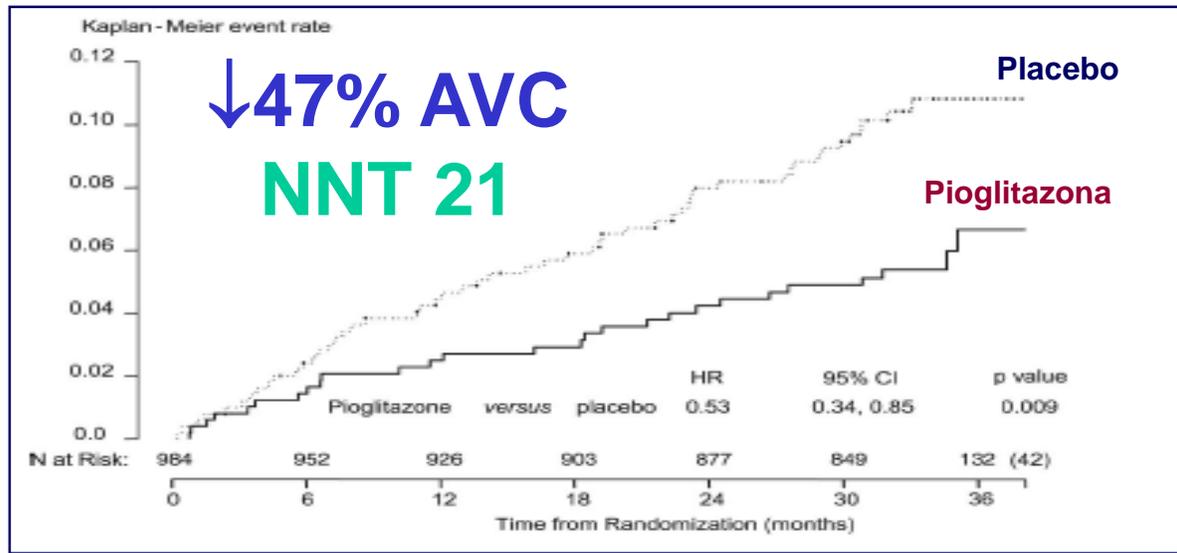


Figure 1 Time to Fatal/Nonfatal MI (Excluding Silent MI)

PROactive	HR
MACE	0,84
Muerte	0,83
Muerte CV	0,80

PROactive: time for a critical appraisal

D. John Betteridge^{1*}, Ralph A. DeFronzo², and Robert J. Chilton³

Endpoint	Pioglitazone (n = 2605), n (%)	Placebo (n = 2633), n (%)	HR (95% CI)
Primary outcome			
All-cause mortality, MI (including silent MI), stroke, ACS, coronary revascularization, major leg amputation, leg revascularization	514 (19.7)	572 (21.7)	0.90 (0.80–1.02), P = 0.095
Main secondary outcome			
All-cause mortality, MI (excluding silent MI), stroke	301 (11.6)	358 (13.6)	0.84 (0.72–0.98), P = 0.027
Post hoc analyses			
All-cause mortality, MI (excluding silent MI), stroke, ACS	339 (13.0)	409 (15.5)	0.83 (0.72–0.96), P = 0.010
CV mortality, MI (excluding silent MI), stroke, ACS	295 (11.3)	367 (13.9)	0.80 (0.69–0.94), P = 0.005
Fatal heart failure	25 (0.96)	22 (0.84)	1.15 (0.65–2.03), P = 0.639

Metanálisis Pioglitazona incluyendo el PROactive

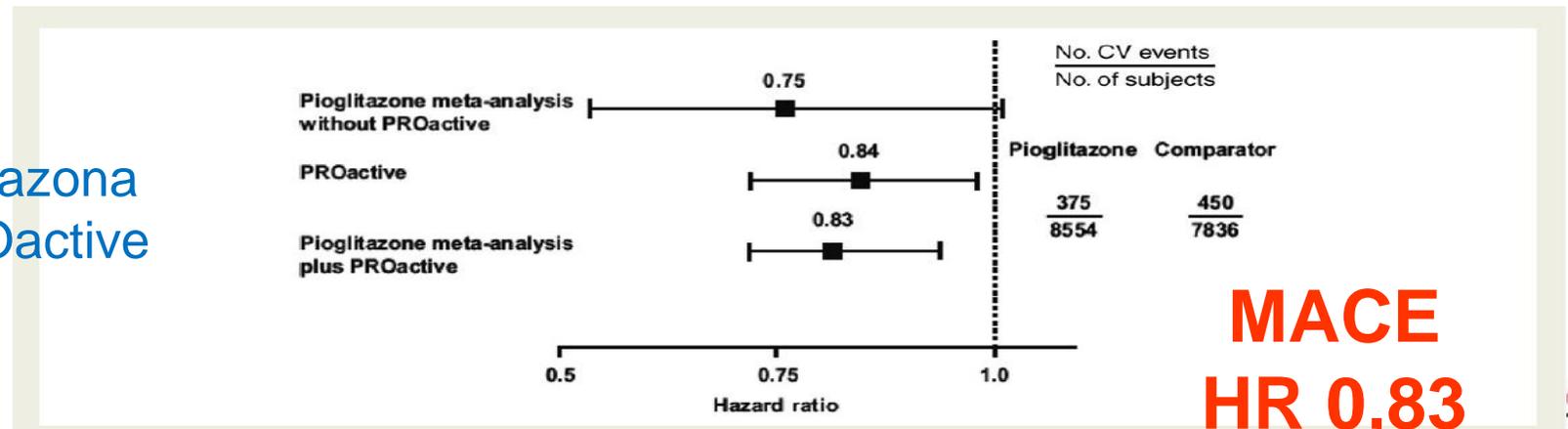
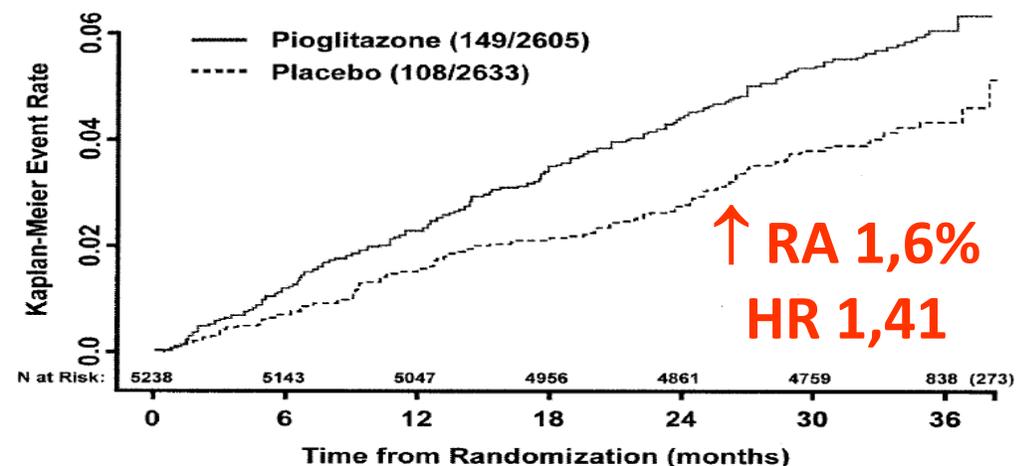


Figure 3 Pioglitazone FDA meta-analysis of clinical trials (www.fda.gov).⁸⁵

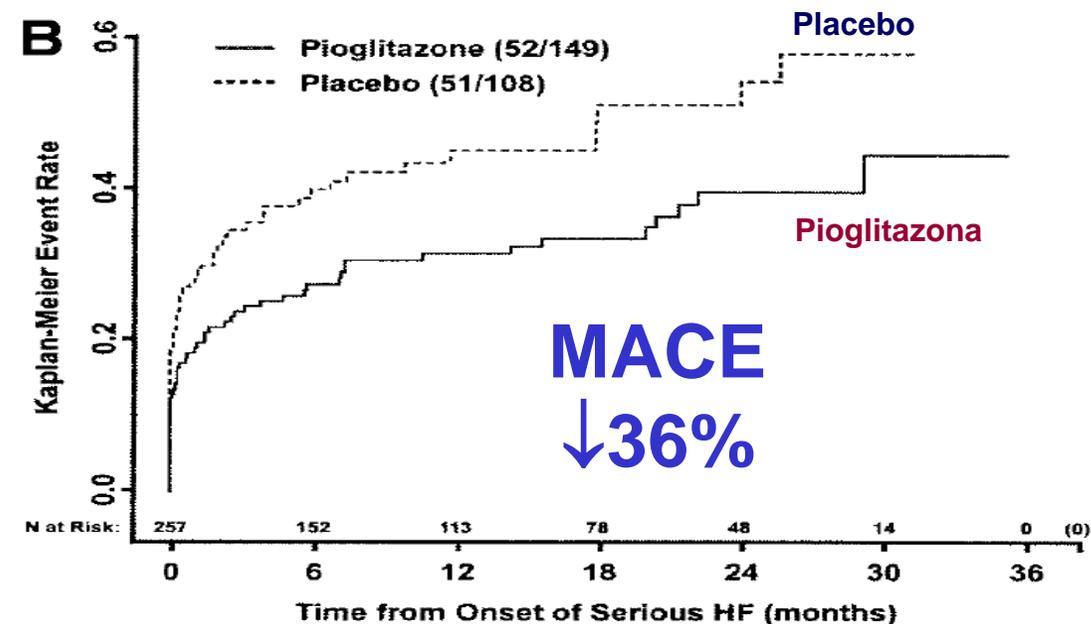
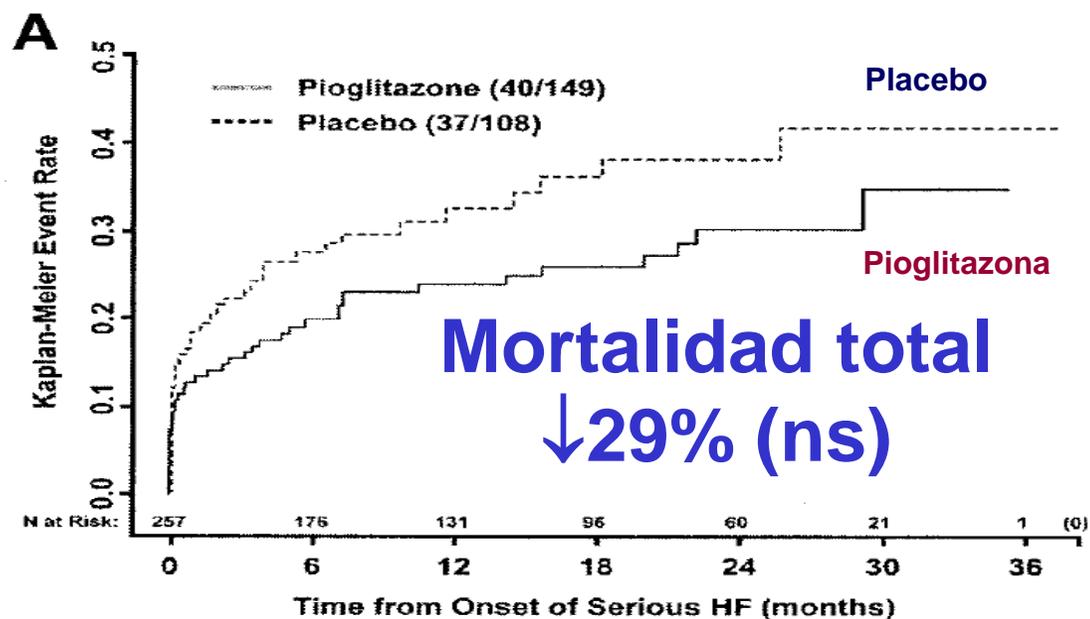
Pioglitazone Use and Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes and Preexisting Cardiovascular Disease

Data from the PROactive Study (PROactive 08)

PROACTIVE N 5.238 DM2 con ECV (Prev Secundaria), 3 años



En los pacientes que desarrollaron IC no hubo incremento de la mortalidad y sí una reducción de ECV mayores en la variable secundaria (MACE)

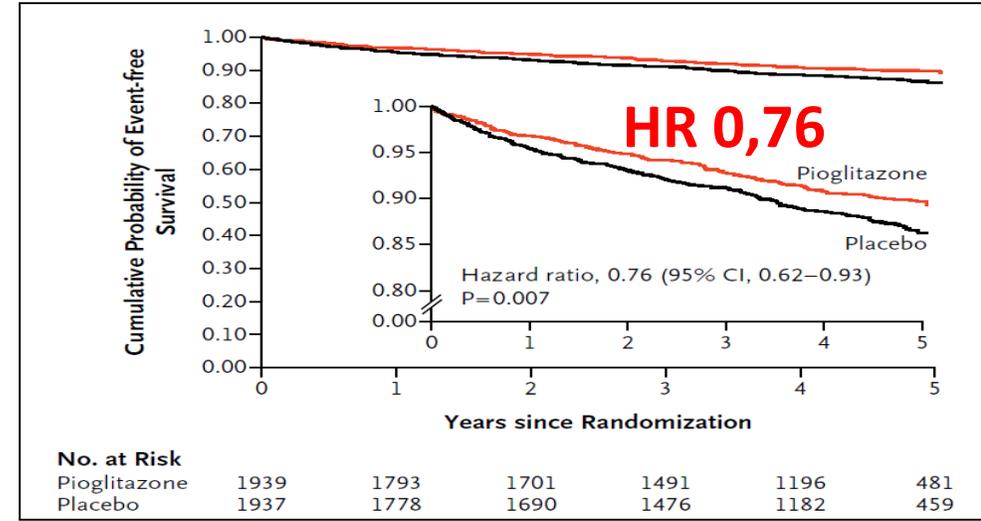


ORIGINAL ARTICLE

Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

W.N. Kernan, C.M. Viscoli, K.L. Furie, L.H. Young, S.E. Inzucchi, M. Gorman,

IRIS trial
 Pio reduce ECV 24%
 (noDM con AVC previo)



Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS) trial.
 3.876 no diabéticos con resistencia a la insulina (HOMA-IR)
 y AVC/AIT reciente. Pioglitazona ≤45 mg vs pbo. 4,8 años

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Pioglitazone (N=1939) no. of patients (%)	Placebo (N=1937) no. of patients (%)	Hazard Ratio (95% CI)*	Adjusted P Value†
Primary outcome				
Stroke or myocardial infarction‡	175 (9.0)	228 (11.8)	0.76 (0.62–0.93)	0.007
Stroke	123 (6.3)	150 (7.7)		
Fatal	9 (0.5)	13 (0.7)		
Nonfatal	114 (5.9)	137 (7.1)		
Myocardial infarction	52 (2.7)	78 (4.0)		
Fatal	7 (0.4)	14 (0.7)		
Nonfatal	45 (2.3)	64 (3.3)		
Secondary outcome§				
Stroke	127 (6.5)	154 (8.0)	0.82 (0.61–1.10)	0.19
Acute coronary syndrome: myocardial infarction or unstable angina	96 (5.0)	128 (6.6)	0.75 (0.52–1.07)	0.11
Stroke, myocardial infarction, or serious heart failure¶	206 (10.6)	249 (12.9)	0.82 (0.65–1.05)	0.11
Diabetes mellitus	73 (3.8)	149 (7.7)	0.48 (0.33–0.69)	<0.001
Death from any cause	136 (7.0)	146 (7.5)	0.93 (0.73–1.17)	0.52

AVC/IAM/Muerte 0,76
Mortalidad total 0,93 (ns)
Diabetes 0,48

I. Cardíaca* 51 vs 42 casos
Fracturas 99 vs 62 casos
Cáncer 133 vs 150 casos

*ingreso o muerte por IC



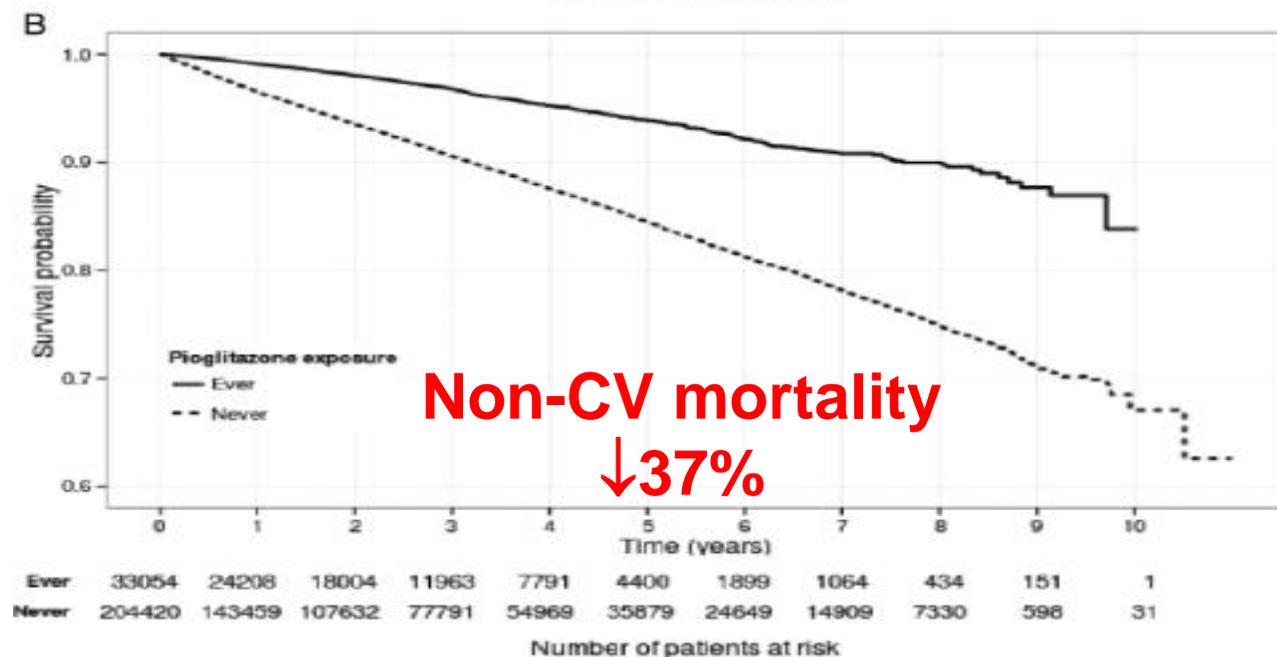
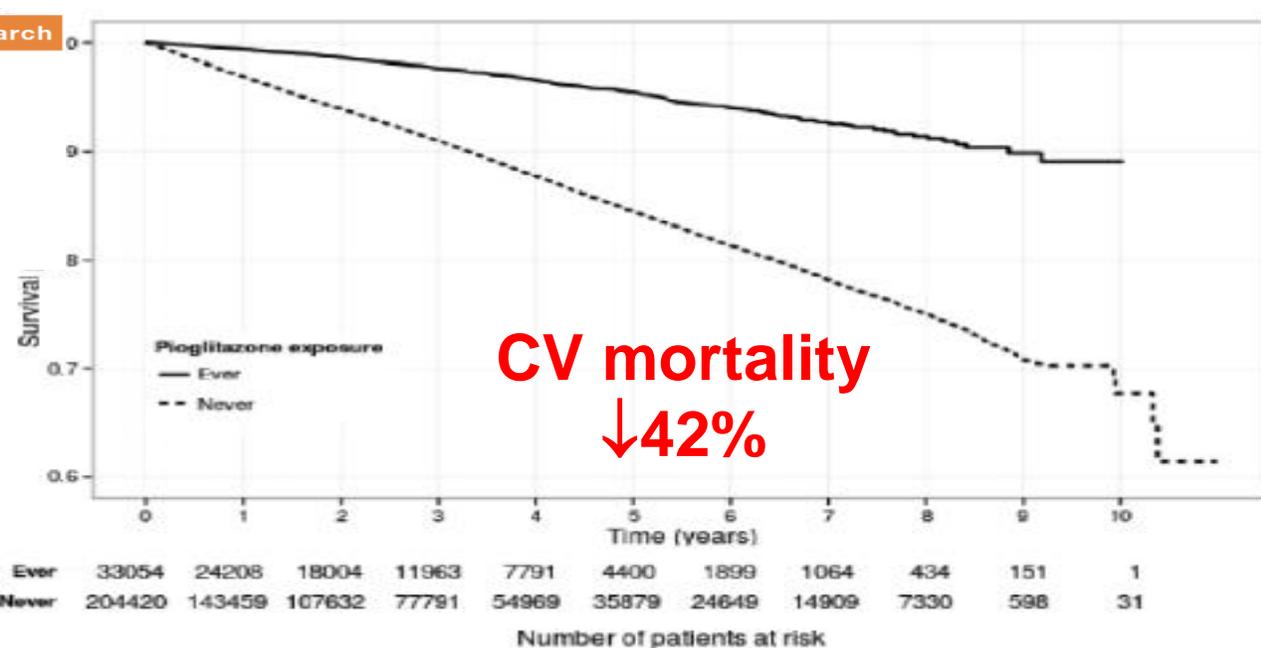
Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study

3 Databases: Finland, Sweden and UK.
Propensity Score Matching

31,133 patients first prescribed pioglitazone
31,133 patients never prescribed pioglitazone

From 2000 to 2011. Mean follow-up 2.8 years

Pioglitazone is associated with a statistically significant **42% and 37% reduction** in cardiovascular and non-cardiovascular mortality, respectively.



Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study

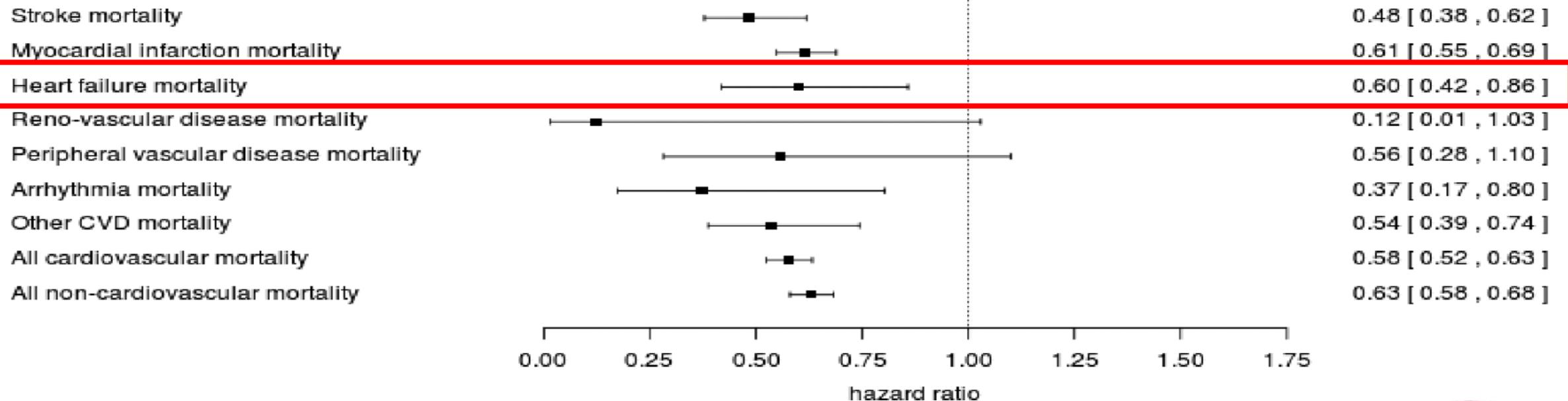
de la Fundación redGDPS

3 Databases: Finland, Sweden and the UK.
Propensity score matching
31,133 patients first prescribed pioglitazone
31,133 patients never prescribed pioglitazone.
From 2000 to 2011. Mean follow-up 2.8 years

Pioglitazone is associated with a statistically significant 40% reduction in Heart Failure mortality

Causes of death

Adjusted HR (95% CI)



UNA PELÍCULA DE ALEJANDRO G. IÑÁRRITU
LEONARDO DICAPRIO TOM HARDY



perspective

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 454–462, 2016.

© 2016 John Wiley & Sons Ltd

Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium–glucose co–transporter–2 inhibitor

R. A. DeFronzo¹, R. Chilton², L. Norton¹, G. Clarke³, R. E. J. Ryder⁴ & M. Abdul-Ghani¹

EL RENACIDO

(THE REVENANT)

INSPIRADA EN HECHOS REALES

BASADA EN PARTE EN LA OBRA DE MICHAEL DUNKE. GUION: MARK L. SMITH & ALEJANDRO G. IÑÁRRITU

Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium–glucose co–transporter–2 inhibitor

R. A. DeFronzo¹, R. Chilton², L. Norton¹, G. Clarke³, R. E. J. Ryder⁴ & M. Abdul-Ghani¹

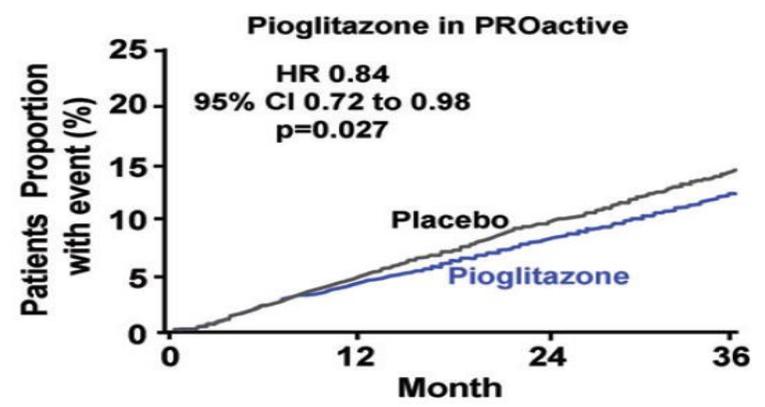
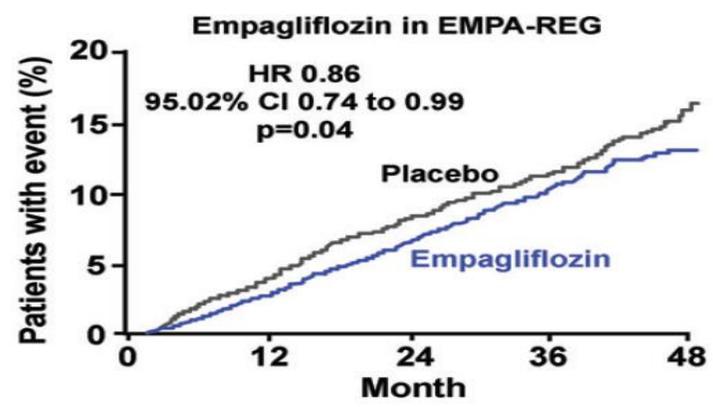


Pathophysiology-Based Algorithm (Alternate to ADA's traditional algorithm)

Lifestyle + TRIPLE COMBINATION early:
TZD + metformin + GLP-1 agonist

A1C < 6.0%

TZD, thiazolidinediones GLP-1 agonist, glucagon-like peptide 1 agonist



	Pioglitazone	SGLT2 inhibitors	Net effect expected
Stroke	↓↓	sl ↑	↓↓
Myocardial infarction	↓↓	sl ↓	↓↓
Cardiovascular death	↓	↓↓	↓↓
Insuficiencia Cardíaca	↑	↓↓	↓
Retención hidrosalina	↑	↓	neutral
Aumento de peso	↑	↓	neutral
Blood pressure	↓	↓	↓↓
HbA1c	↓	↓	↓↓
Insulin sensitivity	↑↑	↑	↑↑↑
β-cell function	↑↑	↑	↑↑↑
Renal disease	↓	↓↓	↓↓

Efectos adversos

- Incremento de hospitalización por IC (2,3 vs 1,4%; OR 1,6) (NNH 111) que no se asocia a incremento de la mortalidad
- Fracturas distales solo en mujeres (5,8% vs 2,9%; OR 2,0) (no significativo)
- Cáncer de vejiga ? (descartado en 1,M de pacientes de 6 bbdd, OR 1)





20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

RESEARCH ARTICLE

Pioglitazone Therapy and Fractures: Systematic Review and Meta-Analysis

Metanálisis de 6 Ensayos clínicos (incluido PROactive)

OR global: 1.18 (0.82-1.71)

OR Hombres: 0.82 (0.51-1.33)

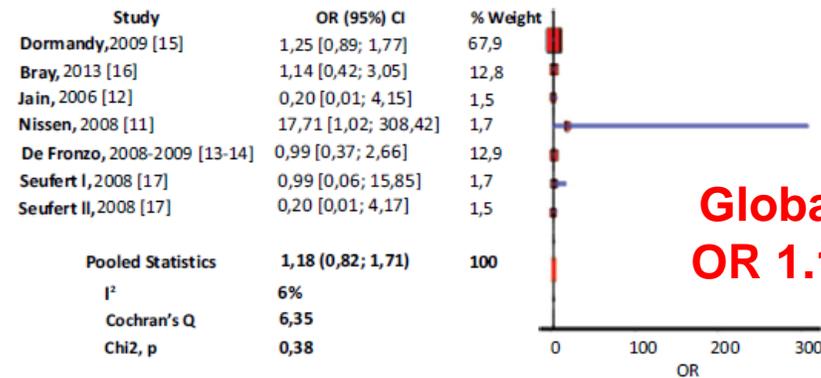
OR Mujeres: 2.02 (0.94-4.38)

Conclusión:

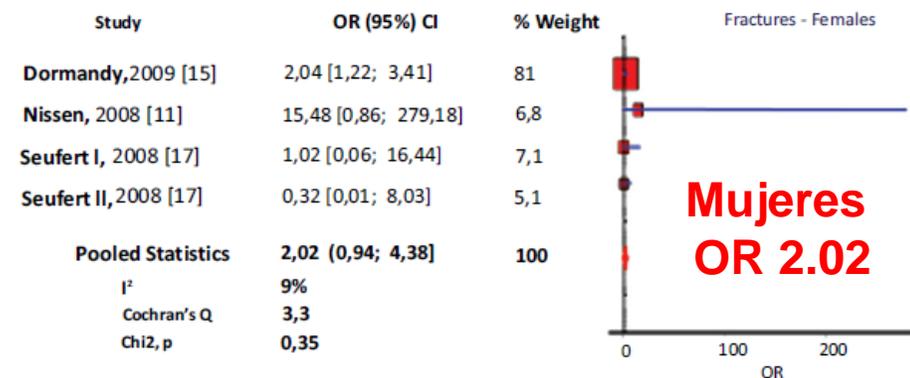
El tratamiento con pioglitazona en pacientes diabéticos no aumenta la incidencia de fracturas óseas.

Además, no existe una asociación significativa entre las fracturas de los pacientes, su sexo y el período de exposición a la pioglitazona.

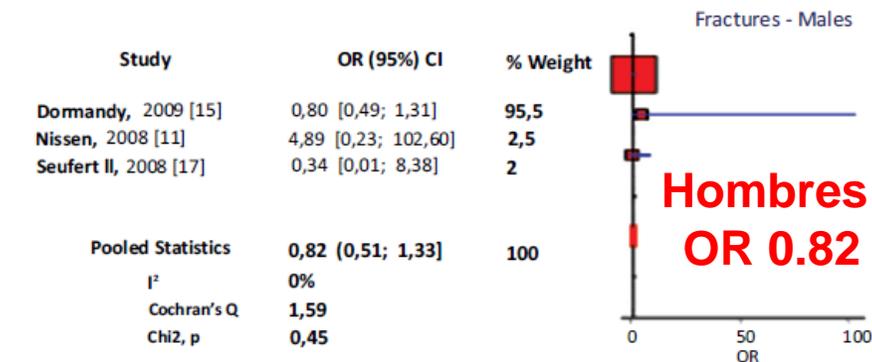
A



B



C



Pioglitazone and bladder cancer cumulative exposure

DIABETICMedicine
DOI: 10.1111/dme.12627

1,1 M de pacientes
5,9 millones pacientes-año
13 estudios observacionales

**Controversies in Diabetes
Pioglitazone has a dubious bladder cancer risk but an
undoubted cardiovascular benefit**

Date
Tab
exam
Refer
Curren

million persons over 5.9
248 cases of incident
proposed cases and a median
of 4.0 to 7.4 years. Overall, there was no
evidence for any association between cumulative exposure to
pioglitazone and bladder cancer in men (rate ratio [RR] per
100 days of cumulative exposure, 1.01; 95% CI 0.97, 1.06) or
women (RR 1.04; 95% CI 0.97, 1.11) after adjustment for age,
calendar year, diabetes duration, smoking and any ever use of

Kuo et al
Doman
Tseng [2]
Lewis et al
Accepted 5 November 2014

R. E. J. Ryder
Department of Diabetes and Endocrinology, City Hospital, Birmingham, UK
USA
Taiwan
France
USA
UK
USA
UK
Japan
Korea

No hubo evidencia de asociación entre la exposición acumulada a pioglitazona y el cáncer de vejiga en hombres (HR 1,01) o en mujeres (RR 1,04) después del ajuste por edad, año calendario, duración de la diabetes, tabaquismo y uso de pioglitazona.

2012 21 329

^aCommissioned by the FDA



Pioglitazona

¿Los riesgos sobrepasan los beneficios?

¿en que pacientes se debe evitar?



- **Insuficiencia Cardíaca**
- **Enfermedad hepática (ALT >2,5 veces LSN)**
- **Osteoporosis**
- **Neoplasia vejiga o hematuria no filiada**



- **Mayores de 65 años**
- **Mujeres postmenopáusicas**



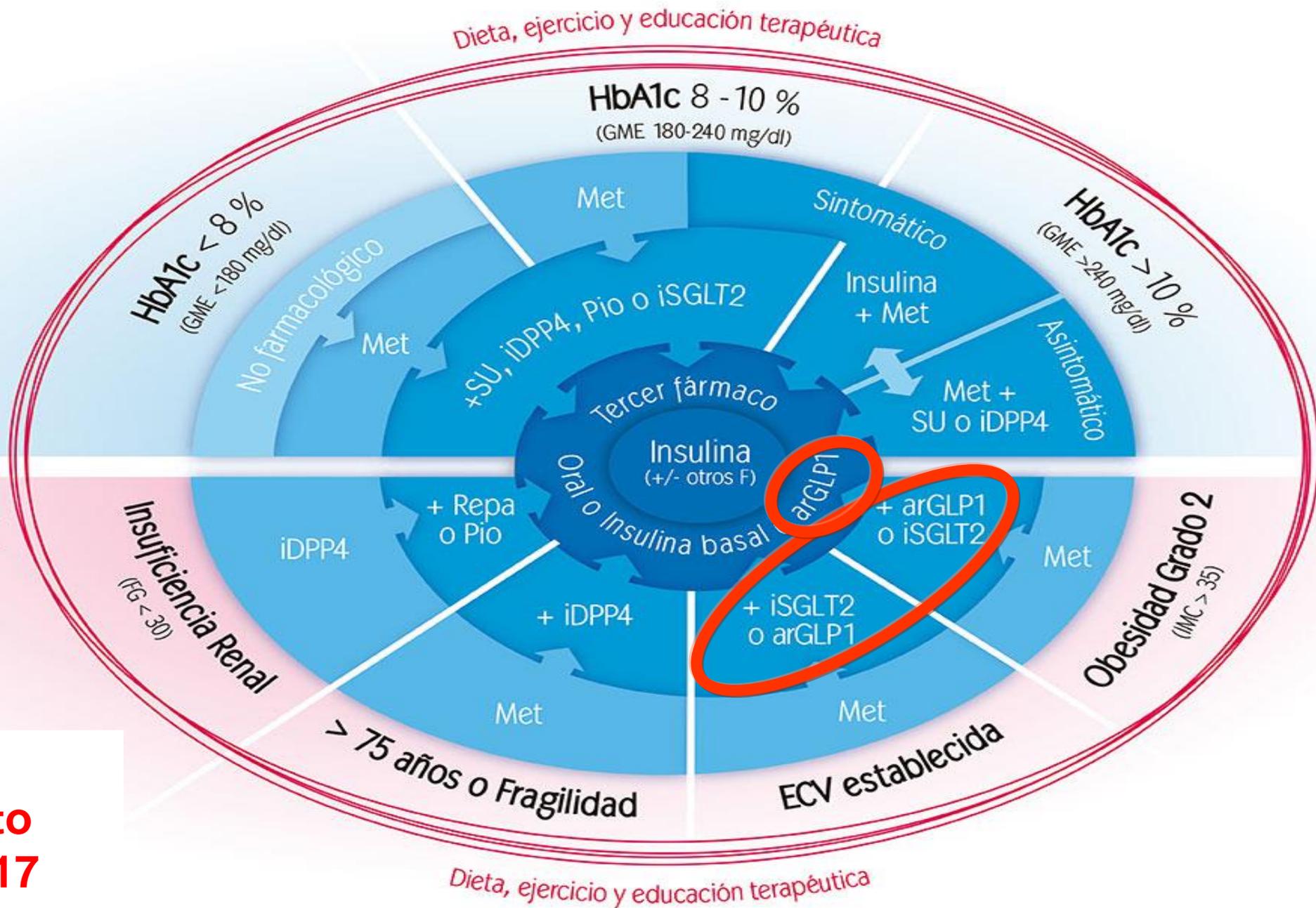
arGLP-1

El antidiabético de elección para los
pacientes con obesidad ?

GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

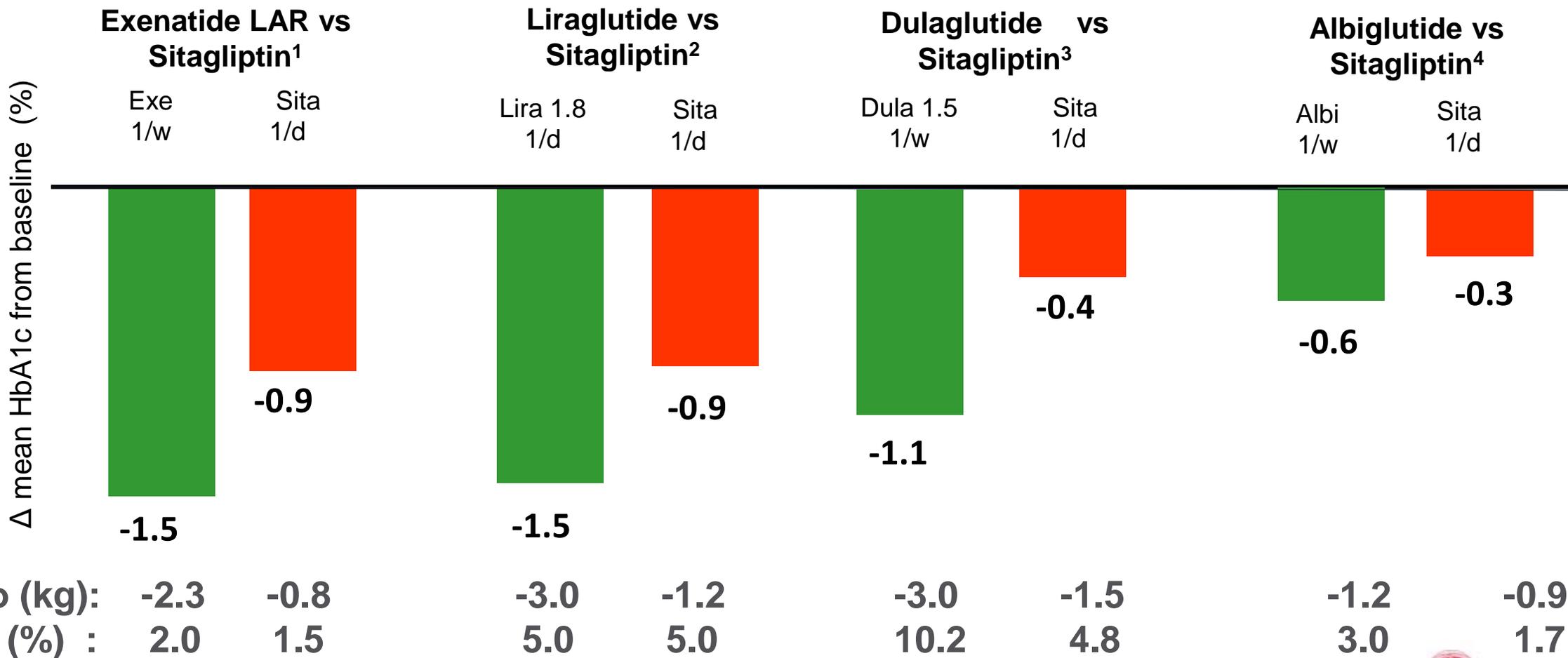
CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE

Algoritmo de tratamiento RedGDPS 2017





arGLP-1ra vs iDPP4 en pacientes tratados con Metformina



1. Bergenstal et al. *Lancet*. 2010;376:431–439
 2. Pratley et al. *Int J Clin Pract*. 2011;65:397–407.
 3. Nauck M et al. *Lancet* 2014; 384 (9951): 1349-57
 4. Ahrén B, et al. *Diabetes Care* 2014; 37(8):2141-8



20 < 40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

GLP-1ra vs insulina basal en pacientes tratados con Met ± SU

Daily Liraglutide¹

LEAD 5

Lira Glargine

Weekly Exenatide²

DURATION 3

Exe Glargine

Weekly Albiglutide³

HARMONY 4

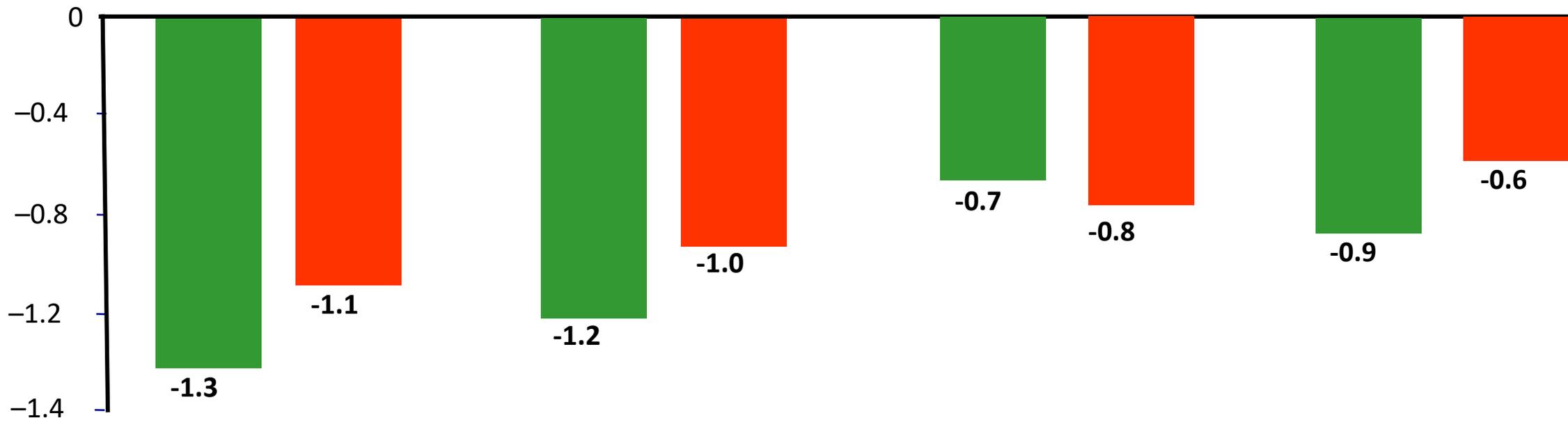
Albi Glargine

Weekly Dulaglutide⁴

AWARD 2

Dula Glargine

Δ mean HbA1c from baseline (%)



ΔPeso (kg): -1.8 +1.6
Hipos (%): 27 29

-2.1 +2.4
36 56

-1.1 +2.6
17 27

-1.9 +1.4
54 69

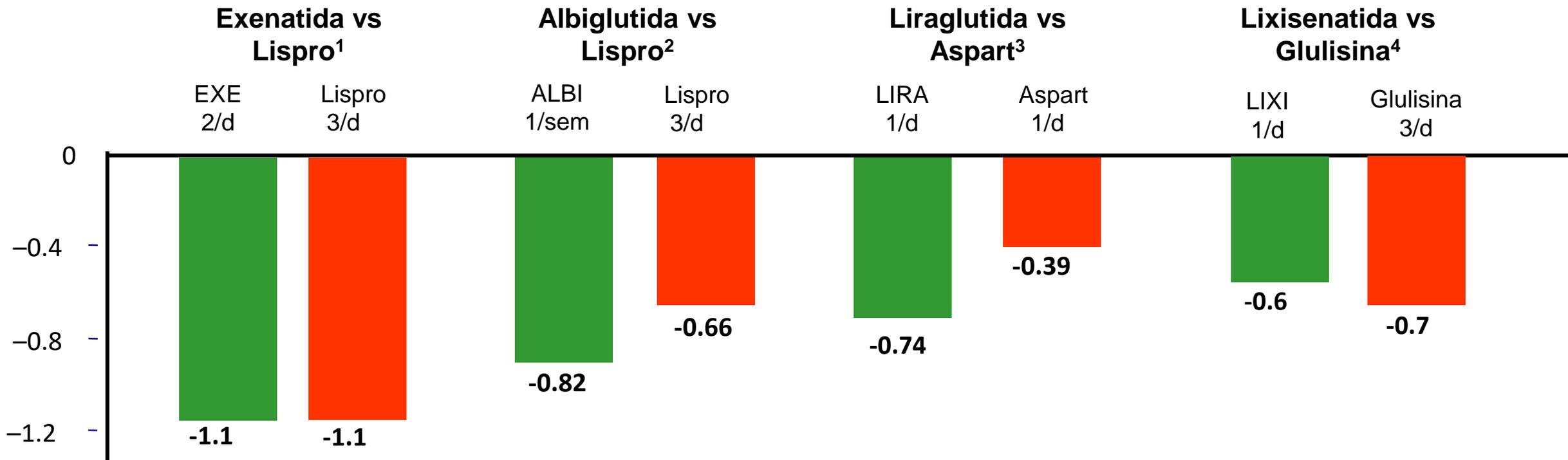
1. Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009; 52:2046-55.
2. Diamant M et al. Diabetes Care. 2012; 35(4):683-9.
3 Weissman PN, et al. Diabetologia 2014;57:2475-84
4. Georgino F et al. Diabetes Care. 2015;38(12):2241-9.



20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

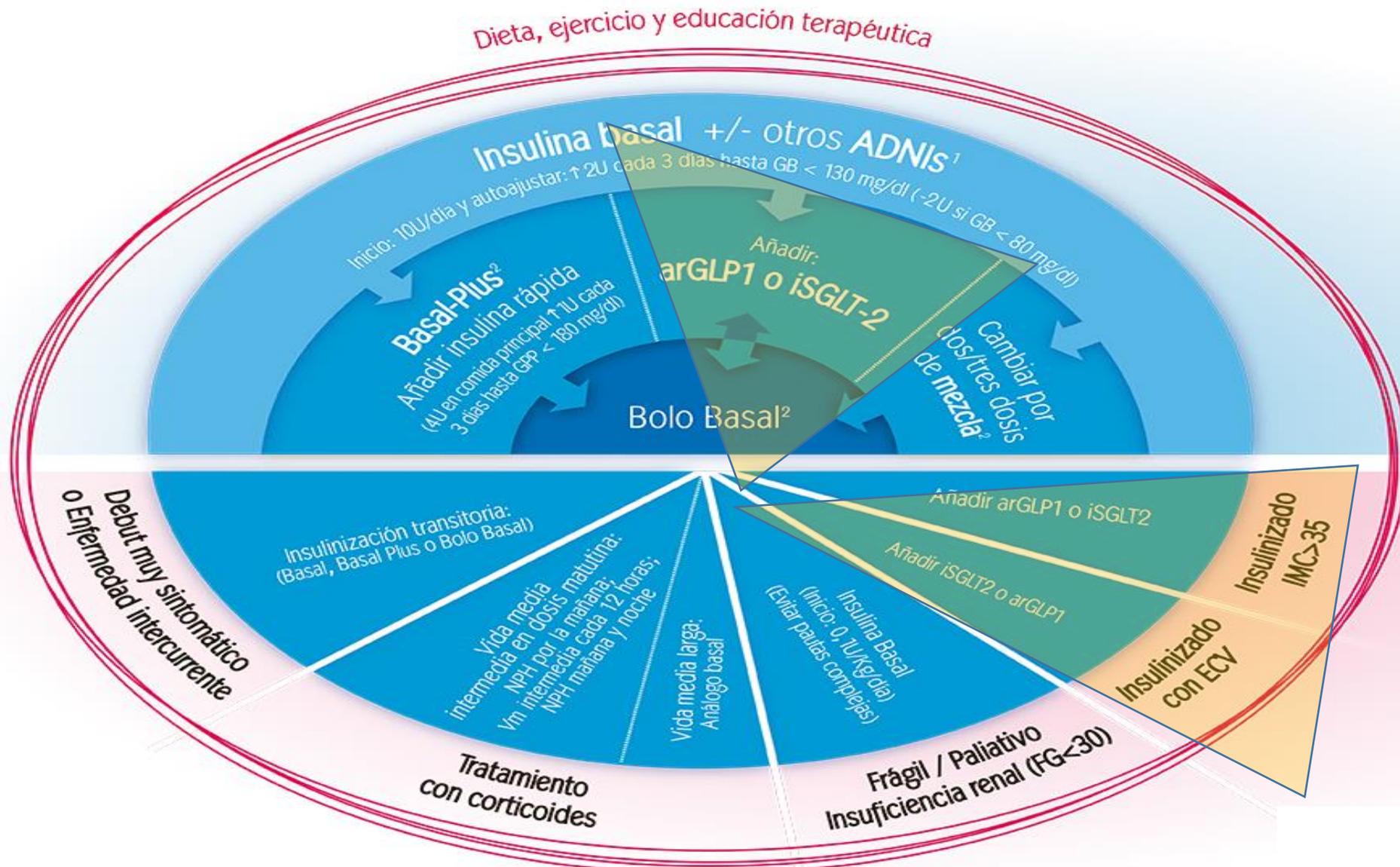
Análogos de GLP-1 vs insulina rápida en pacientes tratados con insulina basal

Δ media HbA1c desde inicio (%)



ΔPeso (kg):	-2.5	2.1	-0.7	0.8	-2.8	0.9	-0.6	1.4
Hipos graves:	2.1	5.2	1.0	2.1	1.0	8.2	0	0

1. Diamant M, et al. Diabetes Care. 2014;37(10):2763-73
2. Rosenstock J et al. Diabetes Care 2014; 37(8):2317-25
3. Mathieu C et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16(7):636-44
4. Rosenstock J et al. Poster ADA 2015; Boston, USA



INICIO E INTENSIFICACIÓN

SITUACIONES ESPECIALES

Algoritmo de insulinización RedGDPS 2017

1 > Valorar suspender SU
2 > Suspender SU

Dieta, ejercicio y educación terapéutica



**Beneficios cardiovasculares
de los arGLP-1**



20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Los arGLP1 han demostrado **beneficios CV** en pacientes con DM2 y antecedentes de ECV o con riesgo CV elevado

	CVOTs				
Trial	ELIXA	LEADER	SUSTAIN	EXSCEL	HARMONY
	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide OW	Albiglutide
3pt MACE	1.02 0.89-1.17	0.87 0.78-0.97	0.74 0.58-0.95	0.91 0.83-1.00	0.78 0.6-0.90
CV death	0.98 0.78-1.22	0.78 0.66-0.93	0.98 0.65-1.48	0.88 0.76-1.02	0.93 0.73-1.19
Hospitalized HF	0.96 0.75-1.23	0.87 0.73-1.05	1.11 0.77-1.61	0.94 0.78-1.13	0.85 0.70-1.04
All cause death	0.94 0.78-1.13	0.85 0.74-0.97	1.05 0.74-1.50	0.86 0.77-0.97	0.95 0.79-1.16



20<40 Rising Stars

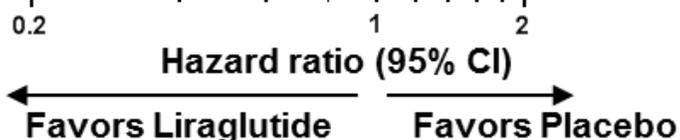
LEADER

No beneficio en pacientes sin ECV (18%)

No beneficio en pacientes con IC (14%). Aumento medio de FC de 3 lpm

Primary outcome: Subgroup analyses

	Hazard ratio (95% CI)	p-value for interaction	No. of patients	Liraglutide no. of events/no. of patients (%)	Placebo no. of events/no. of patients (%)
Primary analysis	0.87 (0.78–0.97)		9340	608/4668 (13.0)	694/4672 (14.9)
Glycated hemoglobin		0.58			
<=8.3%	0.89 (0.76–1.05)		4768	289/2340 (12.4)	333/2428 (13.7)
>8.3%	0.84 (0.72–0.98)		4572	319/2328 (13.7)	361/2244 (16.1)
Duration of diabetes		0.42			
<=11 years	0.82 (0.70–0.97)		4429	265/2216 (12.0)	316/2213 (14.3)
>11 years	0.90 (0.78–1.04)		4892	340/2441 (13.9)	376/2451 (15.3)
Risk of CVD		0.04			
Age >=50 years and established CVD/CKD	0.83 (0.74–0.93)		7598	536/3831 (14.0)	629/3767 (16.7)
Age >=60 years and risk factors for CVD	1.20 (0.86–1.67)		1742	72/837 (8.6)	65/905 (7.2)
Chronic heart failure		0.53			
Yes	0.94 (0.72–1.21)		1305	112/653 (17.2)	119/652 (18.3)
No	0.85 (0.76–0.96)		8035	496/4015 (12.4)	575/4020 (14.3)
Antidiabetic therapy		0.73			
1 OAD	0.75 (0.58–0.98)		1818	99/922 (10.7)	125/896 (14.0)
>1 OAD	0.95 (0.78–1.16)		2997	191/1515 (12.6)	196/1482 (13.2)
Insulin with OAD(s)	0.89 (0.74–1.06)		3422	223/1674 (13.3)	259/1748 (14.8)
Insulin without OAD	0.86 (0.63–1.17)		737	71/361 (19.7)	86/376 (22.9)
None	0.73 (0.42–1.25)		366	24/196 (12.2)	28/170 (16.5)
Renal function		0.01			
<60 mL/min/1.73 m ²	0.69 (0.57–0.85)		2158	172/1116 (15.4)	223/1042 (21.4)
>=60 mL/min/1.73 m ²	0.94 (0.83–1.07)		7182	436/3552 (12.3)	471/3630 (13.0)



LEADER[®]
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of cardiovascular outcome Results

Fundación
redGDPS
Comprometidos con la DIABETES



20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Dulaglutida demuestra reducción de ECV en pacientes con DM2 (69% prevención primaria)

Nota de prensa 5/11/18

Trulicity® (dulaglutide) demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes

11/05/2018

Only 31 percent of REWIND trial participants had established CV disease

INDIANAPOLIS, Nov. 5, 2018 /PRNewswire/ -- Trulicity® (dulaglutide)

 [Download PDF](#)

Trulicity® (dulaglutide) significantly reduced major adverse cardiovascular events (MACE), a composite endpoint of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (heart attack) or non-fatal stroke, meeting the primary efficacy objective in the precedent-setting **REWIND trial**.clinical trial that included a majority of participants who did **NOT** have established CV disease.

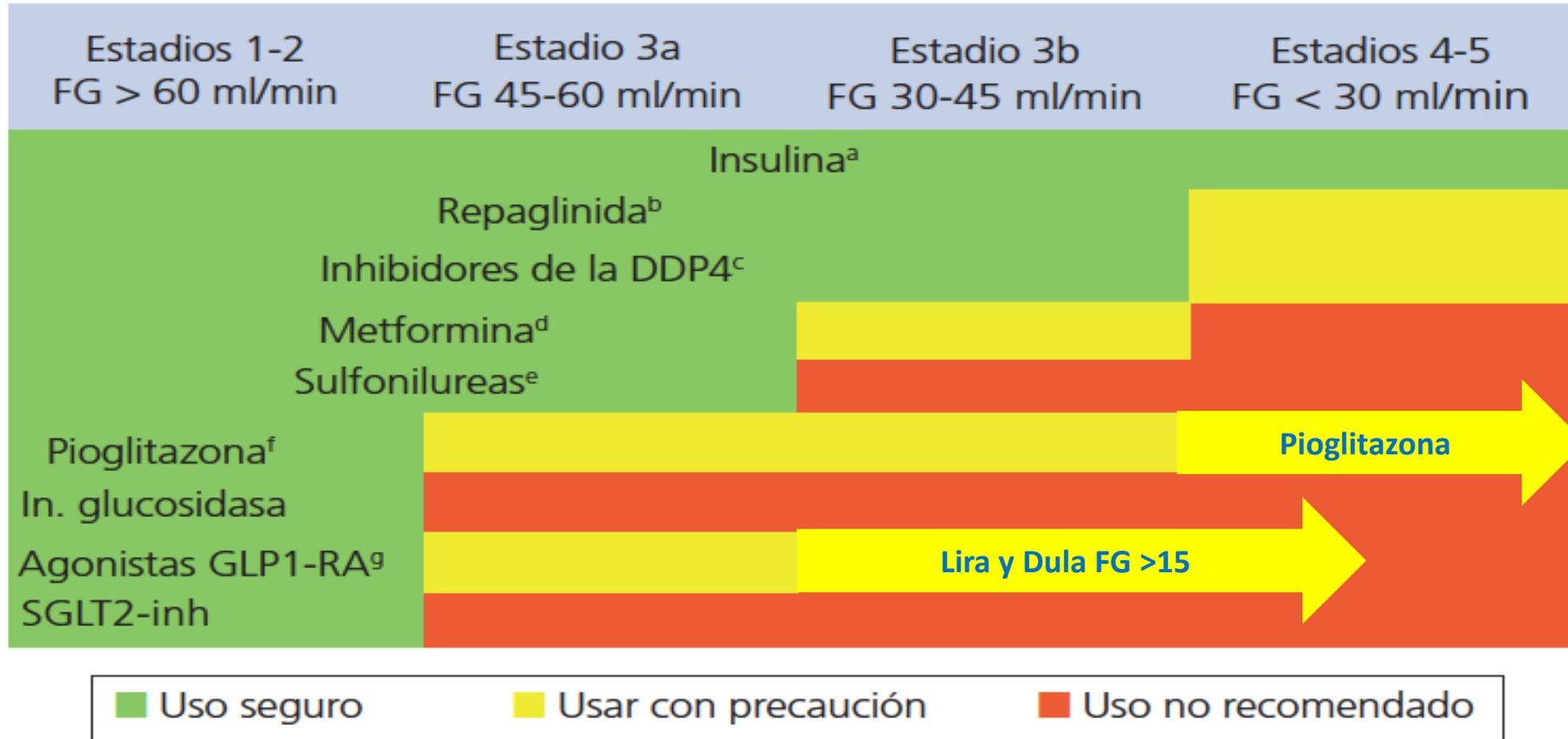
care.

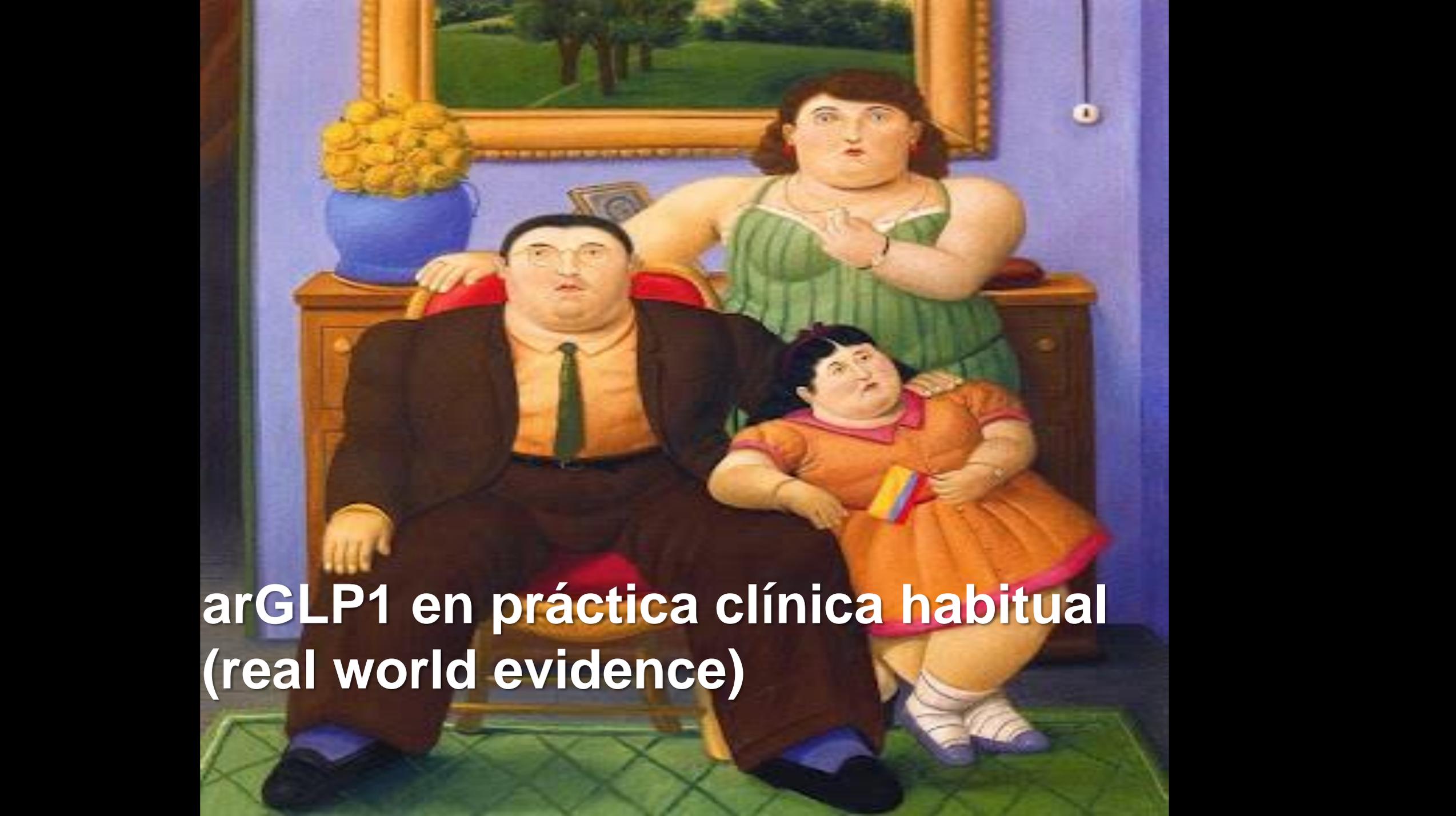


20<40 **Rising Stars**
de la Fundación redGDPS

Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*

Ricardo Gómez-Huelgas¹, Alberto Martínez-Castelao², Sara Artola³, José L. Górriz², Edelmiro Menéndez⁴, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica**



A painting of a family with exaggerated features, including large noses and heavy-lidded eyes, set in a room with a blue wall and a green tiled floor. The father is seated in a red chair, wearing a dark suit and glasses. The mother stands behind him, wearing a green dress. A young girl in an orange dress stands to the right, holding a small rainbow flag. The background includes a framed picture of a landscape and a blue vase with yellow flowers on a wooden side table.

**arGLP1 en práctica clínica habitual
(real world evidence)**



Efectos de los arGLP1 en el mundo real. SIDIAP 2007-2014

20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

N= 4.242 DM2

Edad: 58,6 años
Duración DM2 7,3 años
HbA1c: $8,8 \pm 1,6\%$
IMC: 35 kg/m^2

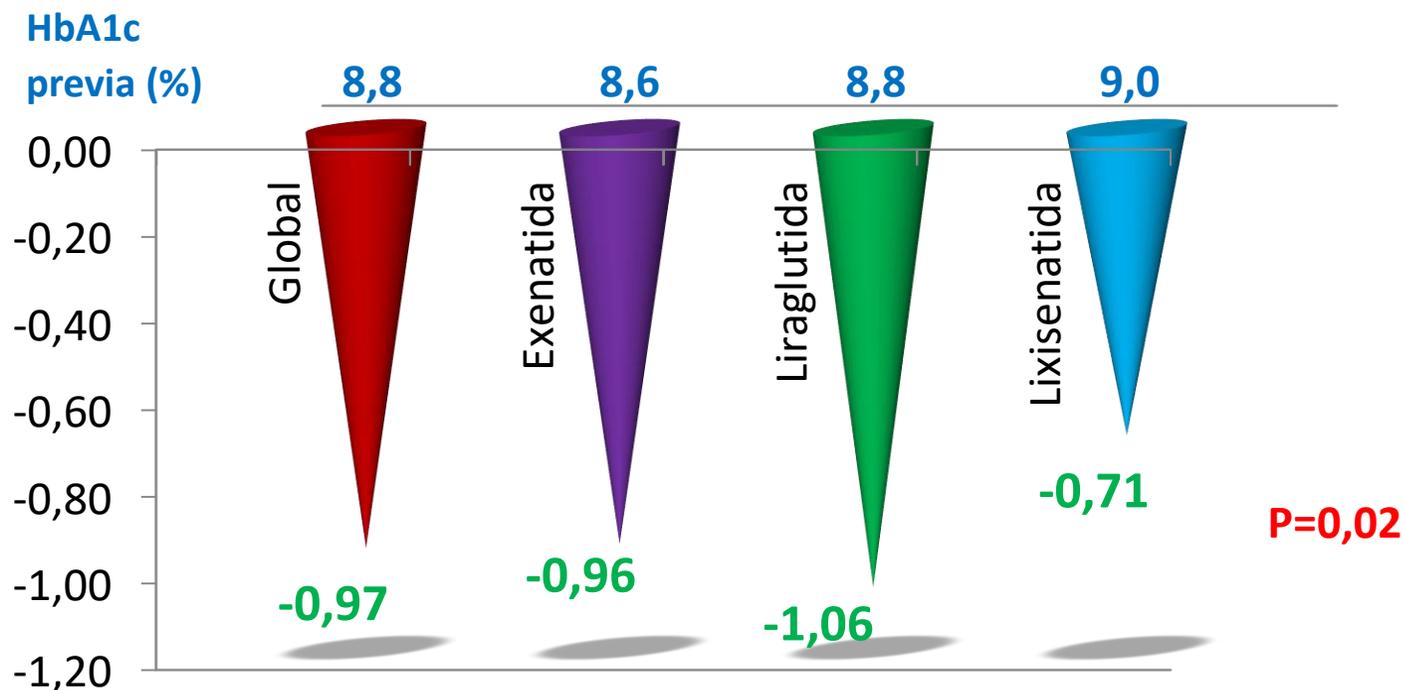
Antidiabéticos previos:

Metformina 83,2%
Sulfonilureas 33,4%
iDPP4 26,2%
Repaglinida 8,9%
Pioglitazona 7,2%
iSGLT2 0,2%
Insulina: 40,6%

arGLP-1 añadidos

Liraglutida 2504 (59.0%)
Exenatida 1348 (31.8%)
Lixisenatida 390 (9.2%)

Cambios a los 6-12 meses en la HbA1c



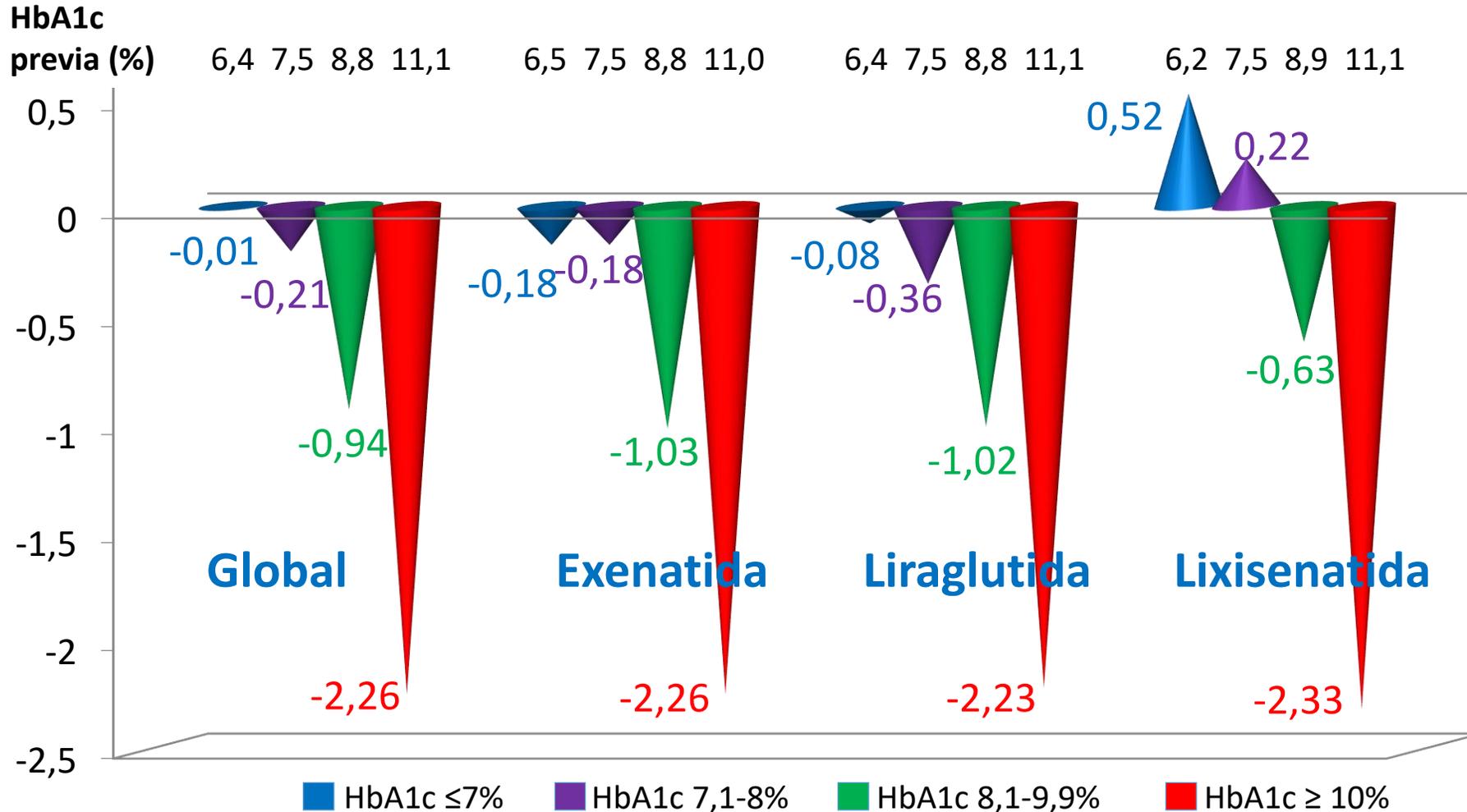


20<40 Rising Stars
de la Fundación redGDPS

Efectos de los arGLP1 en el mundo real. SIDIAP 2007-2014

Cambios a los 6-12 meses en la HbA1c según HbA1c previa

N=4.242

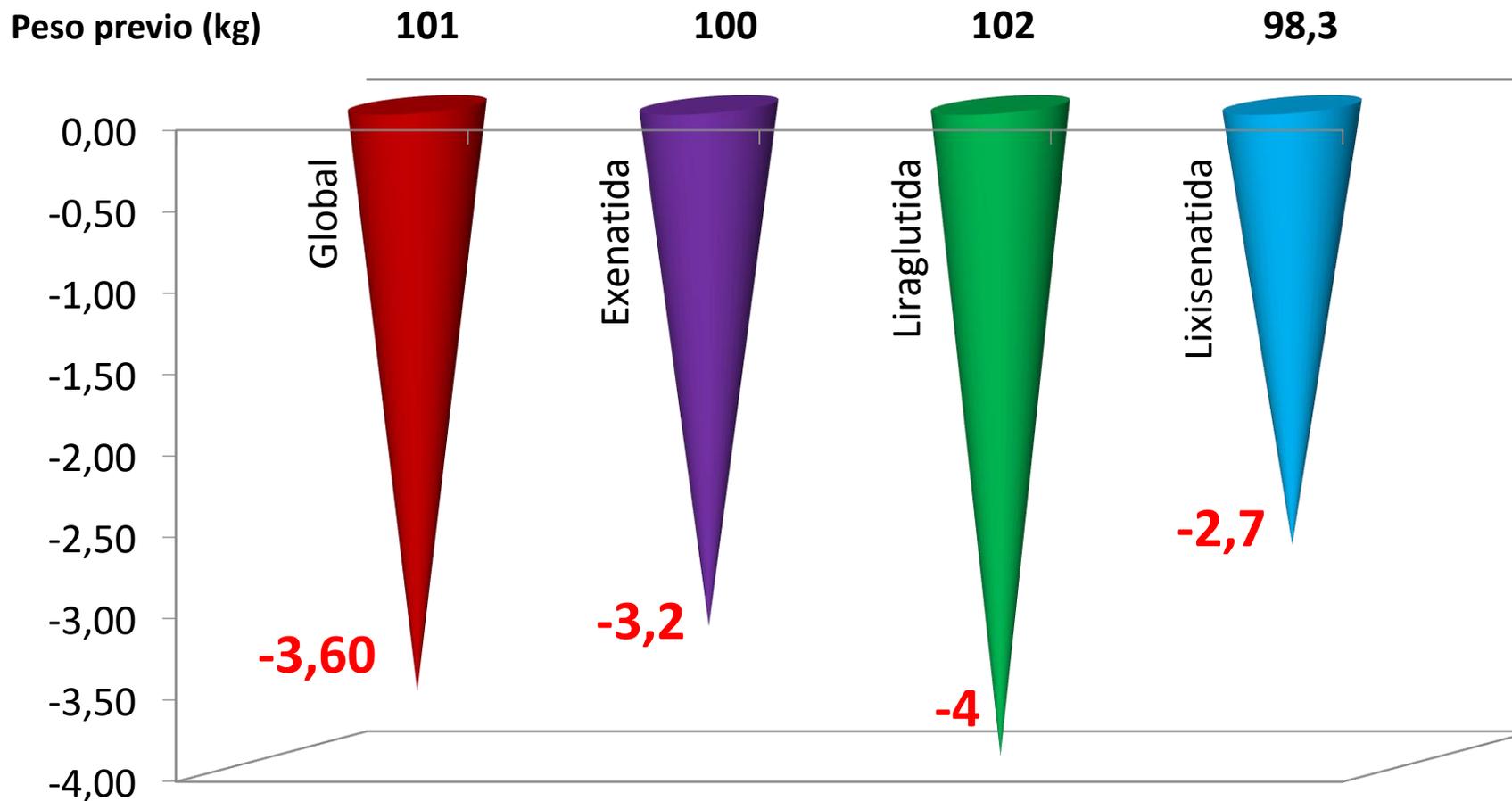




Efectos de los arGLP1 en el mundo real. SIDIAP 2007-2014

Cambios a los 6-12 meses en el peso (kg)

N=4.242



P=0,02

Efectos adversos

- Náuseas/vómitos/diarrea (25%). Náuseas mejoran a las pocas semanas.
- Pancreatitis y litiasis biliar. Neoplasia de páncreas (?)
- Aumento de la frecuencia cardiaca (1-4 lpm)





Mensajes para llevar a casa: Pioglitazona

- ✓ Pioglitazona es un antidiabético potente, seguro y bien tolerado, pero se asocia a incremento de peso, retención hidrosalina y fracturas (mujeres)
- ✓ Reduce esteatosis hepática y ECV en prevención secundaria
- ✓ Se suele reservar como tercer fármaco o como segundo en personas con obesidad abdominal, esteatosis hepática o insuficiencia renal y como alternativa a las sulfonilureas en personas activas (menos hipoglucemias)
- ✓ Está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia cardiaca, osteoporosis y/o antecedentes de cáncer de vejiga



Mensajes para llevar a casa: arGLP1

- ✓ Los arGLP1 se asocian a disminuciones de HbA1c, peso y presión arterial, por lo que tienen un buen perfil terapéutico en pacientes con obesidad
- ✓ Los principales efectos adversos son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea (25%) al inicio, que suelen mejorar con el paso del tiempo
- ✓ Liraglutida, Semaglutida y Dulaglutida han mostrado reducciones de ECV por lo que serían preferibles en pacientes con ECV o ERC
- ✓ Por la necesidad de inyección y mayor coste se reservan para el tercer escalón (alternativa a la insuliniación), en asociación con insulina basal (alternativa a múltiples dosis) y en pacientes con IMC>35 o ECV



That's all Folks!