

DESPUÉS DE LAS ESTATINAS ¿QUÉ?

Dr. Carlos Guijarro

Unidad de Medicina Interna

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Universidad Rey Juan Carlos

Después de las estatinas ¿qué?

- Diabetes y riesgo vascular
- Estatinas en prevención vascular en diabéticos
  - Tratamiento convencional / intensivo
- Estatinas y diabetes ‘de novo’
  - Balance riesgo / beneficio
- Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?
- Conclusiones



Diabetes mellitus



Diabetes

"*La diabetes es una afección extraña que funde la carne y las extremidades en la orina. Los pacientes nunca cesan de orinar. Todos sufren náuseas, inquietud y una sed quemante...*

Y en un plazo no muy largo expiran..."

•Areteo de Capadocia (163)

Diabetes mellitus

"...antiguamente esta enfermedad era bastante rara pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo..."

▪**Thomas Willis (1674)**

Después de las estatinas ¿qué?

- Diabetes y riesgo vascular
- Estatinas y prevención vascular
  - Tratamiento convencional / intensivo
- Estatinas y diabetes ‘de novo’
  - Balance riesgo / beneficio
- Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?
- Conclusiones

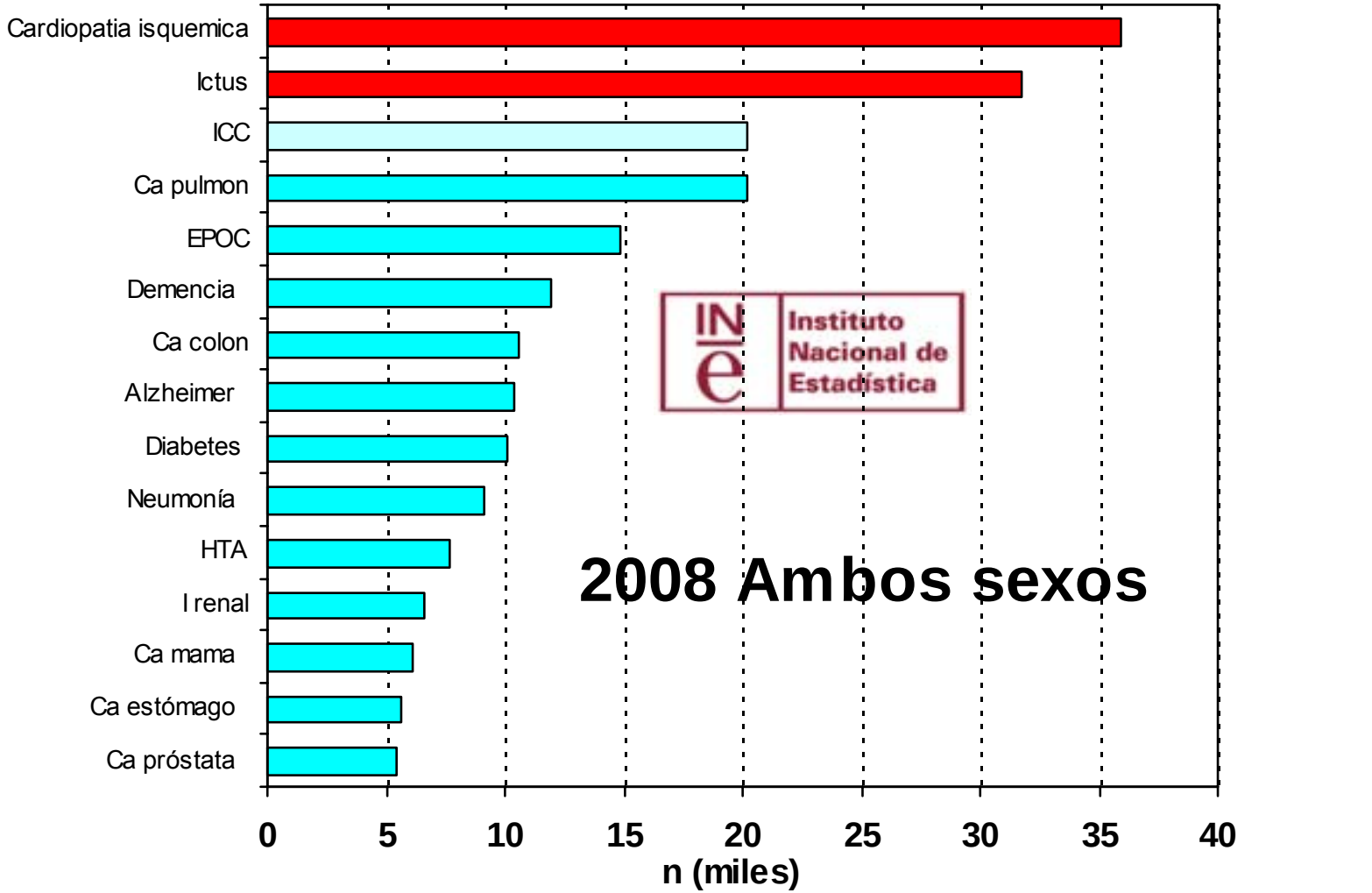
Después de las estatinas ¿qué?

- **Diabetes y riesgo vascular**
- Estatinas y prevención vascular
  - Tratamiento convencional / intensivo
- Estatinas y diabetes ‘de novo’
  - Balance riesgo / beneficio
- Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?
- Conclusiones

Después de las estatinas ¿qué?

- Diabetes y riesgo vascular
- Estatinas y prevención vascular
  - Tratamiento convencional / intensivo
- Estatinas y diabetes ‘de novo’
  - Balance riesgo / beneficio
- Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?
- Conclusiones

CAUSAS DE MUERTE 2008



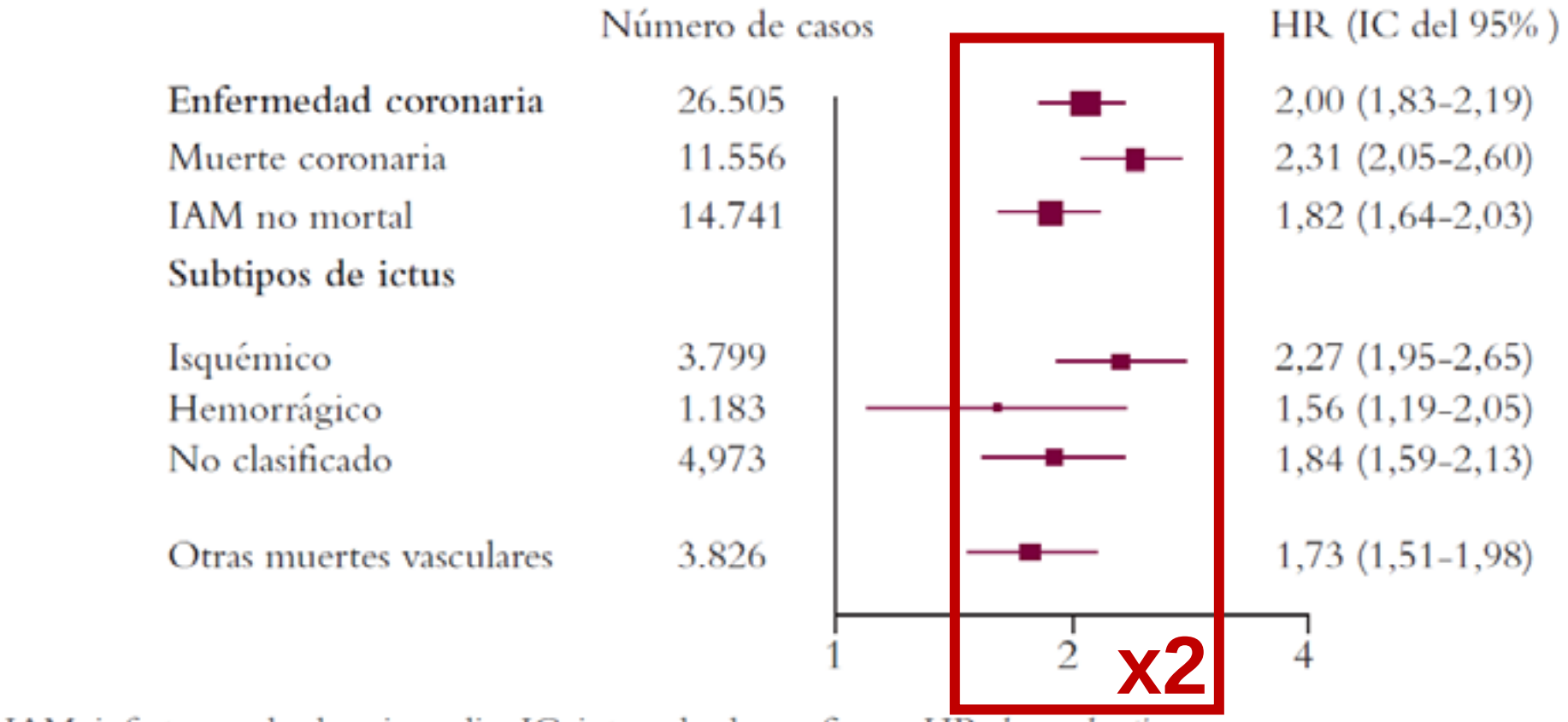
CGH 2010

INE 2010

Diabetes y enf. Vascular

Metaanálisis de 102 estudios. prospectivos

Figura 1: Riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos



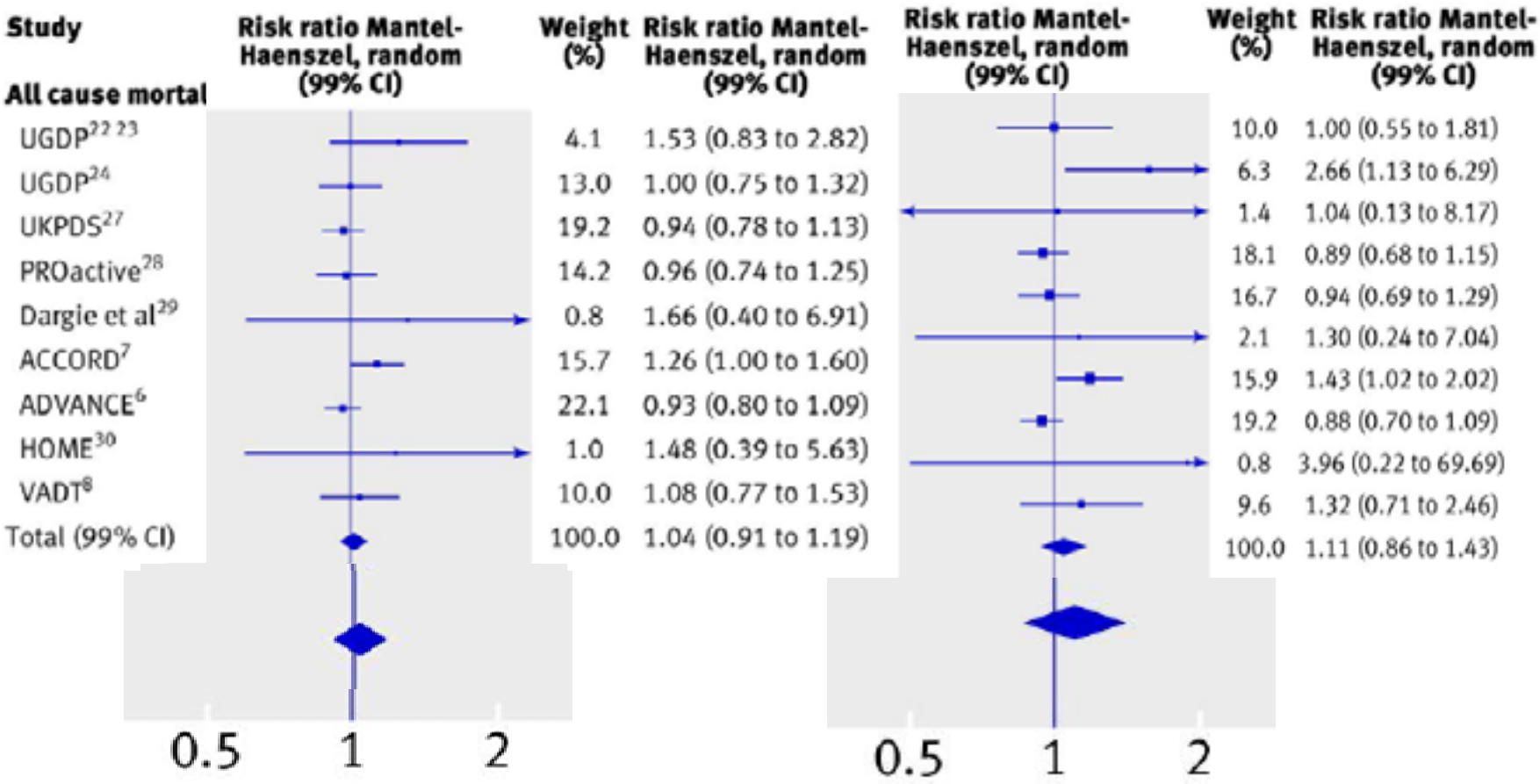
IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*.

Lancet 2010;375:2215-22.

Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, …. in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials

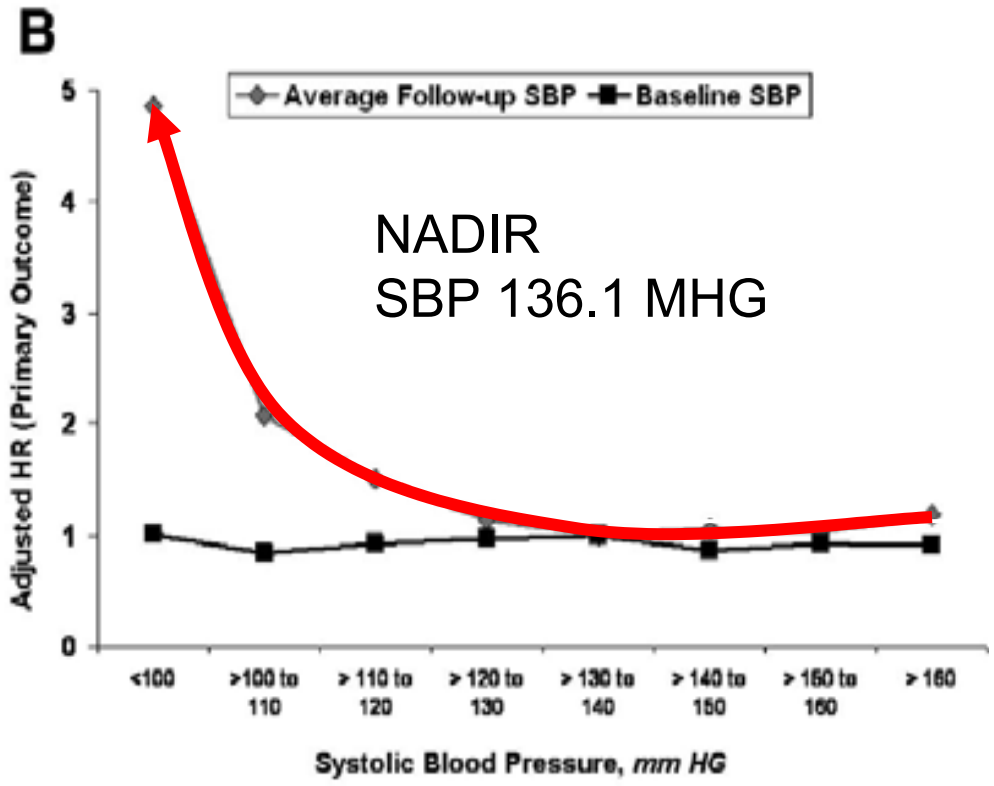
All cause mortality

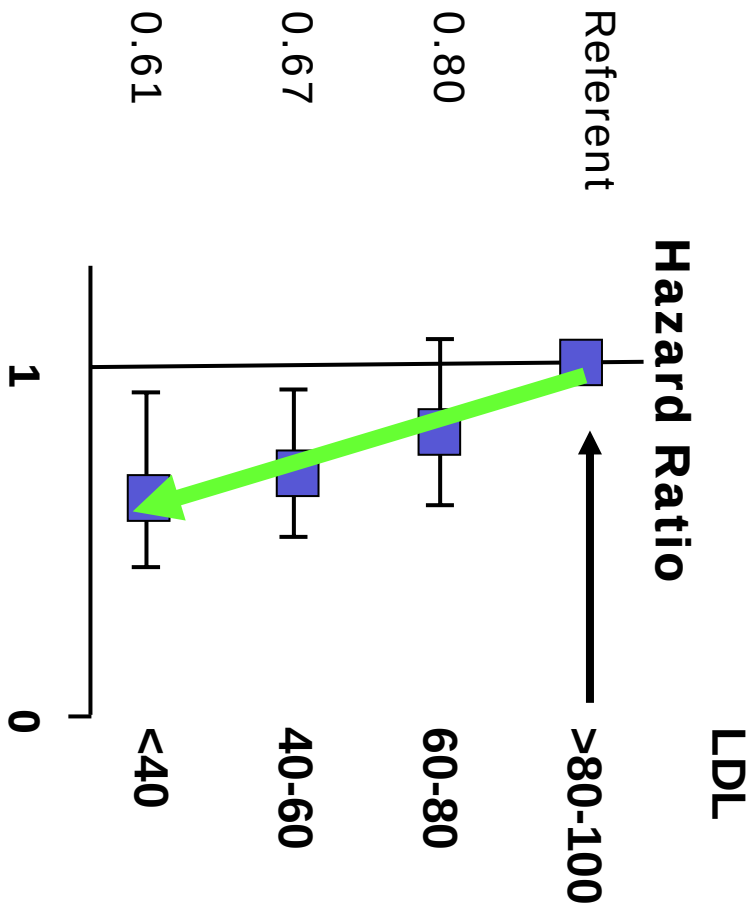
Cardiovascular death



BMJ 2011;343:d4169

PROVE-IT: J curve ?
Blood pressure *vs* LDL levels





Bangalore et al.*Circulation*. 2010;122:2142

Wiviott SD et al. *JACC*. 2005;46:1411.

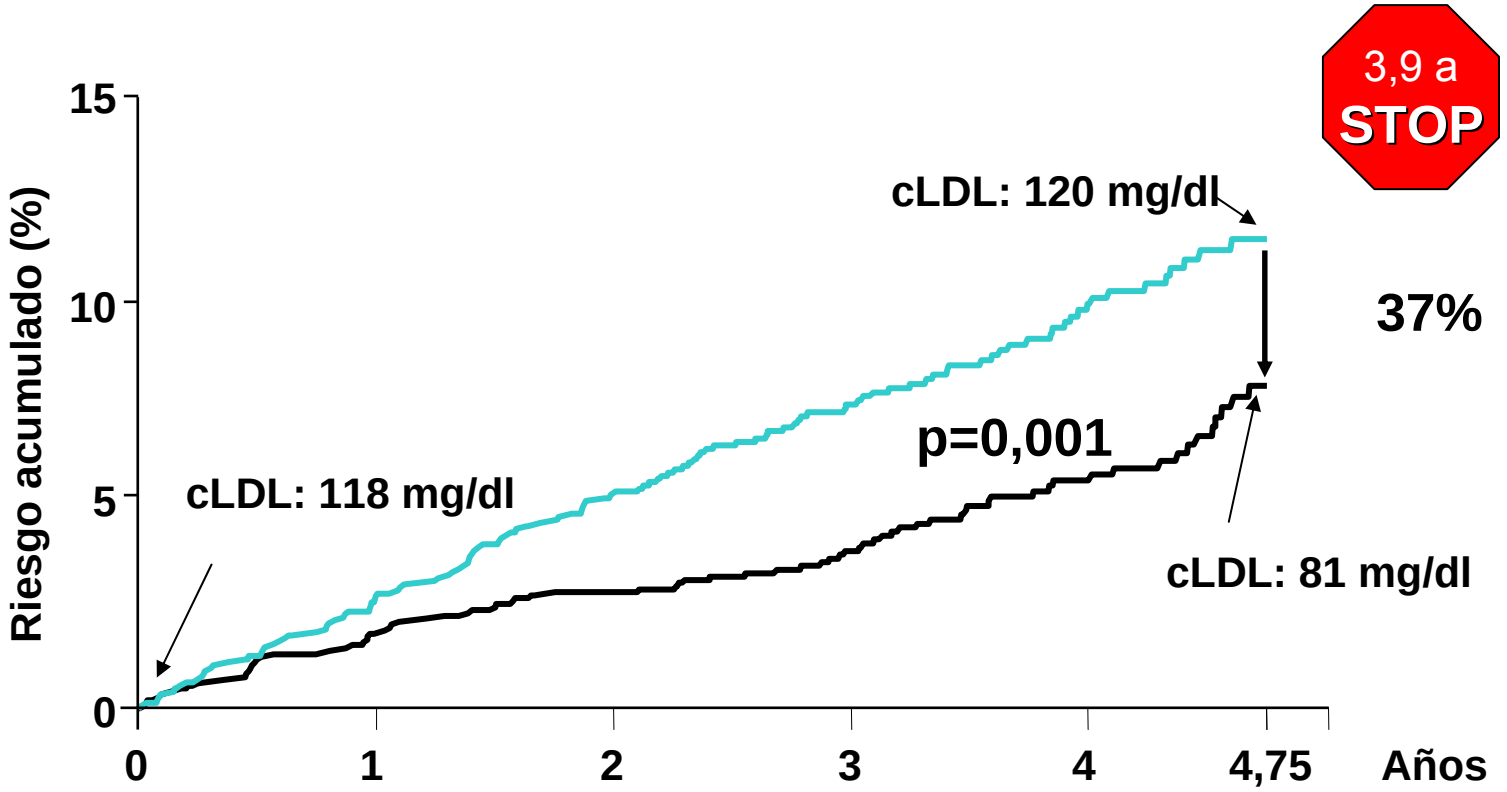

EL FIN ES UNA COARTADA PARA LOS MEDIOS.
AMĒN.
berlich@gmail.com

Después de las estatinas ¿qué?

- Diabetes y riesgo vascular
- **Estatinas y prevención vascular**
  - **Tratamiento convencional / intensivo**
- Estatinas y diabetes ‘de novo’
  - Balance riesgo / beneficio
- Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?
- Conclusiones

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)
Episodios cardiovasculares mayores

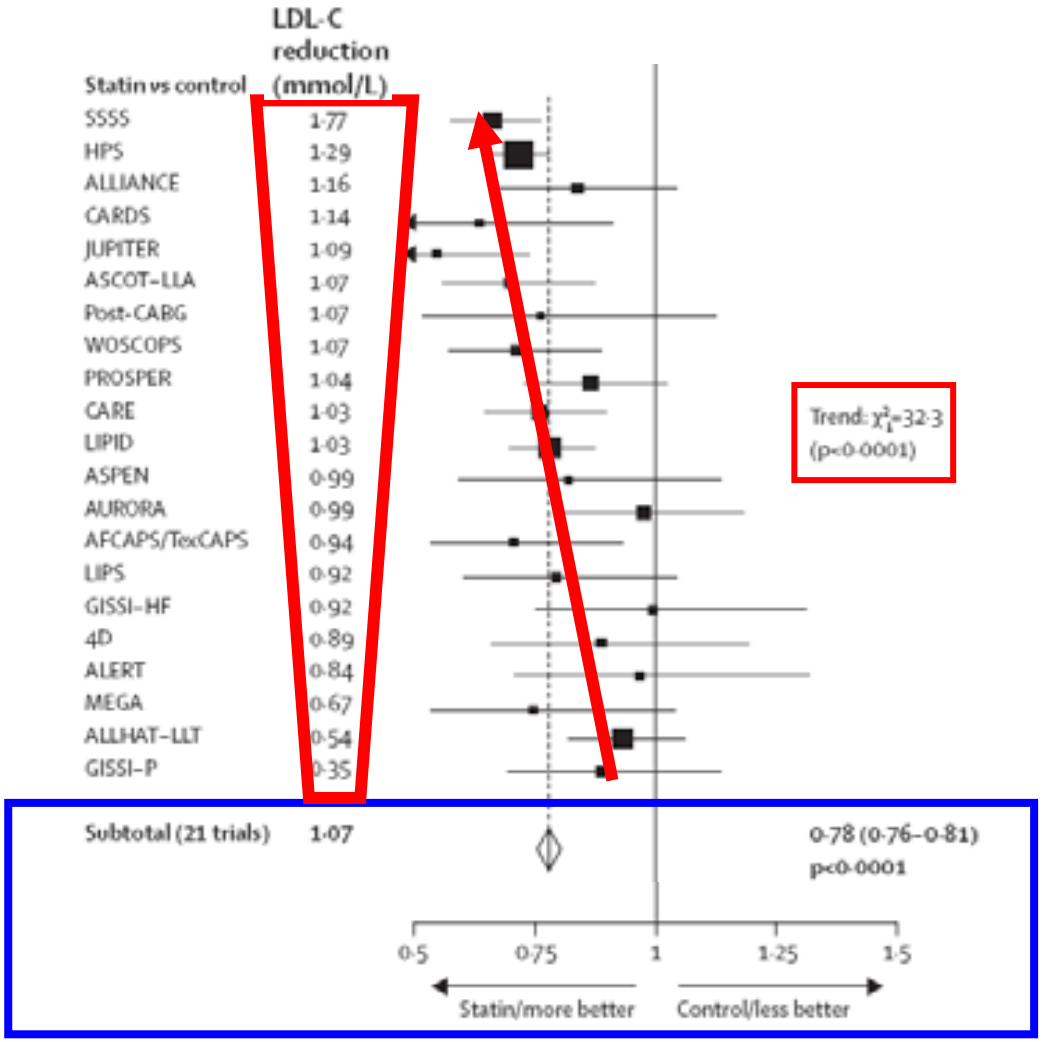
Población : 2838 pacientes con DM tipo 2 + otros FR vascular



Lancet 2004; 364:685.

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

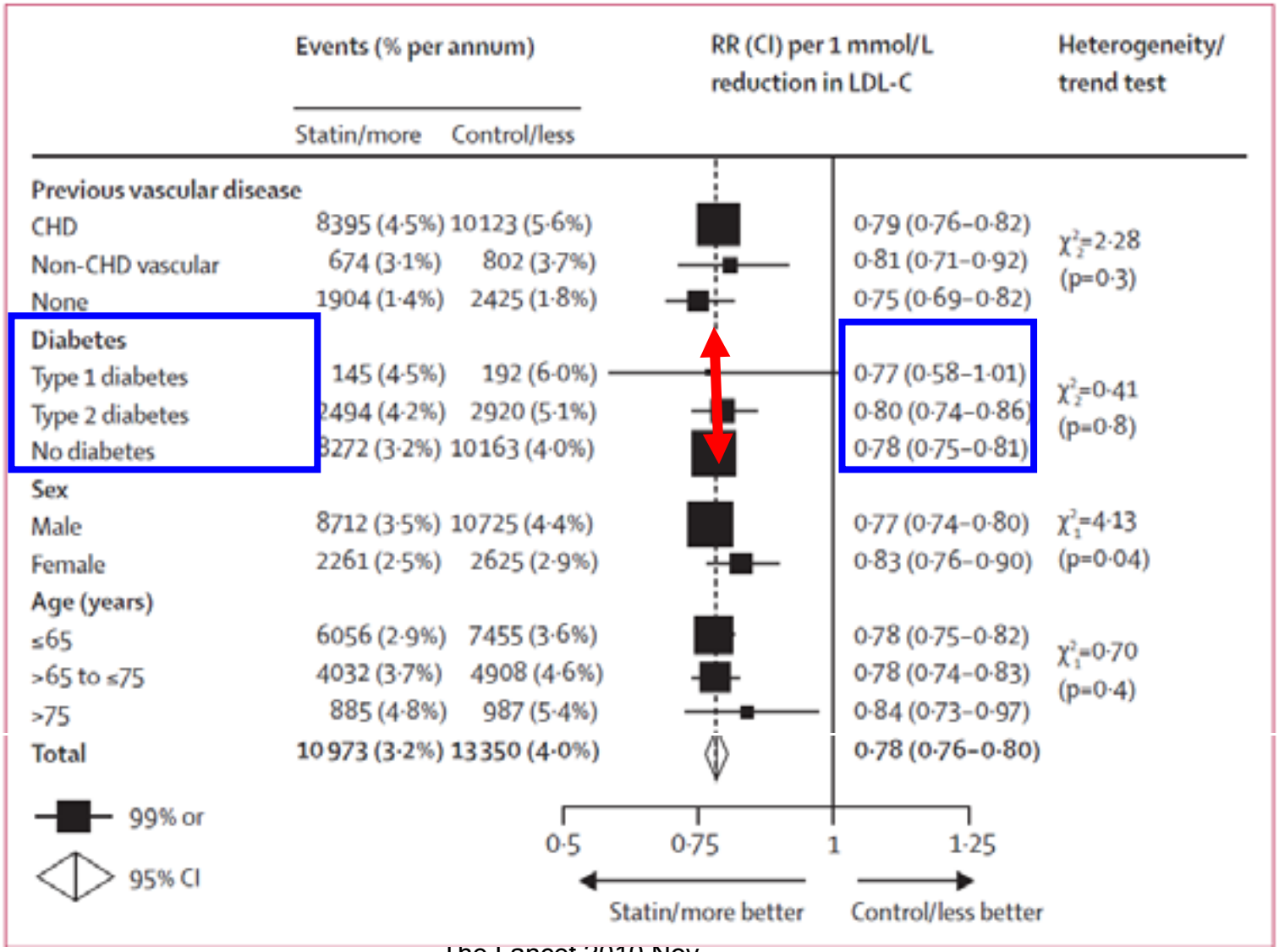


CGH 2010

The Lancet 2010 Nov
DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 RCT

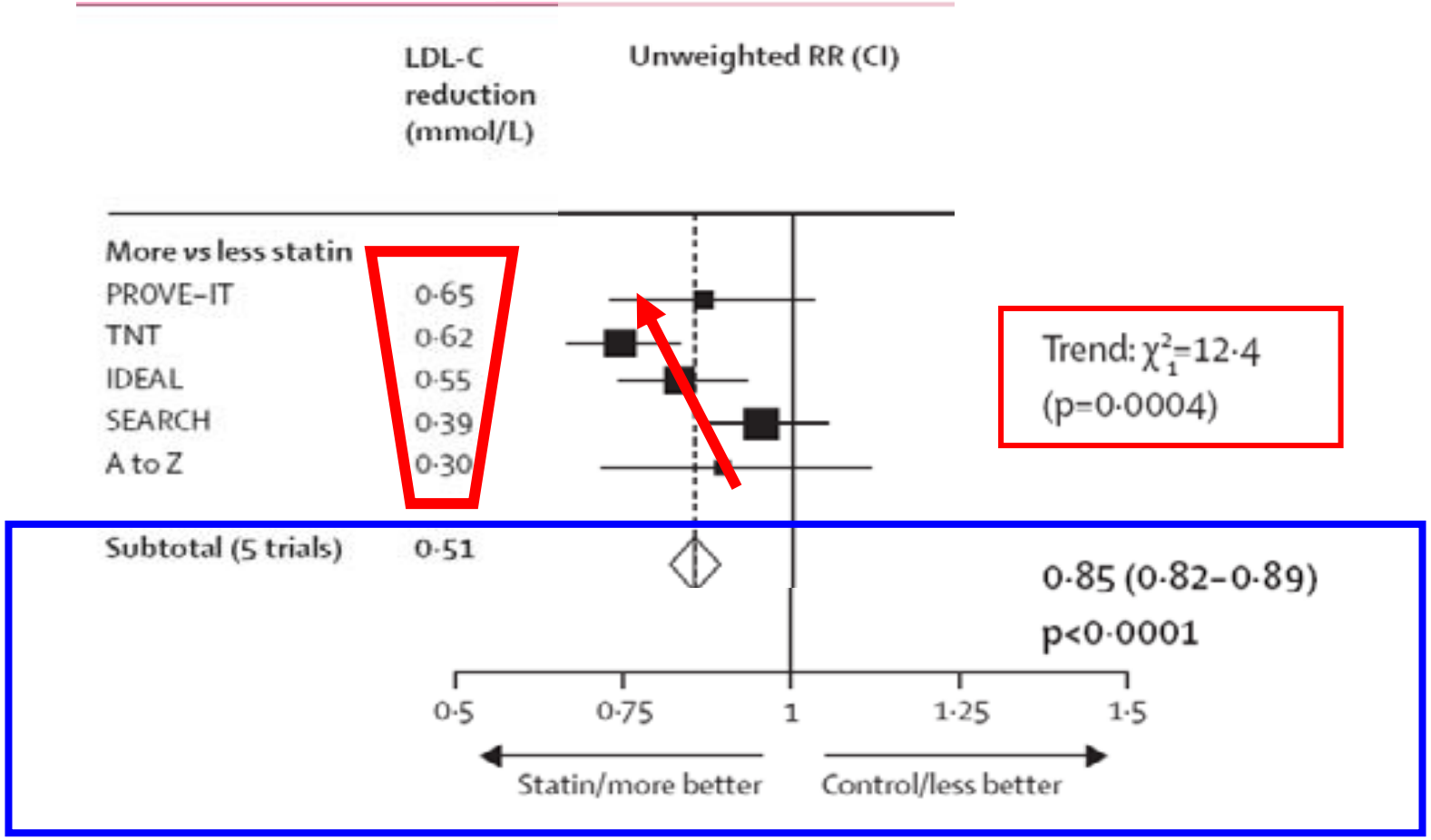
*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**



The Lancet 2010 Nov
DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

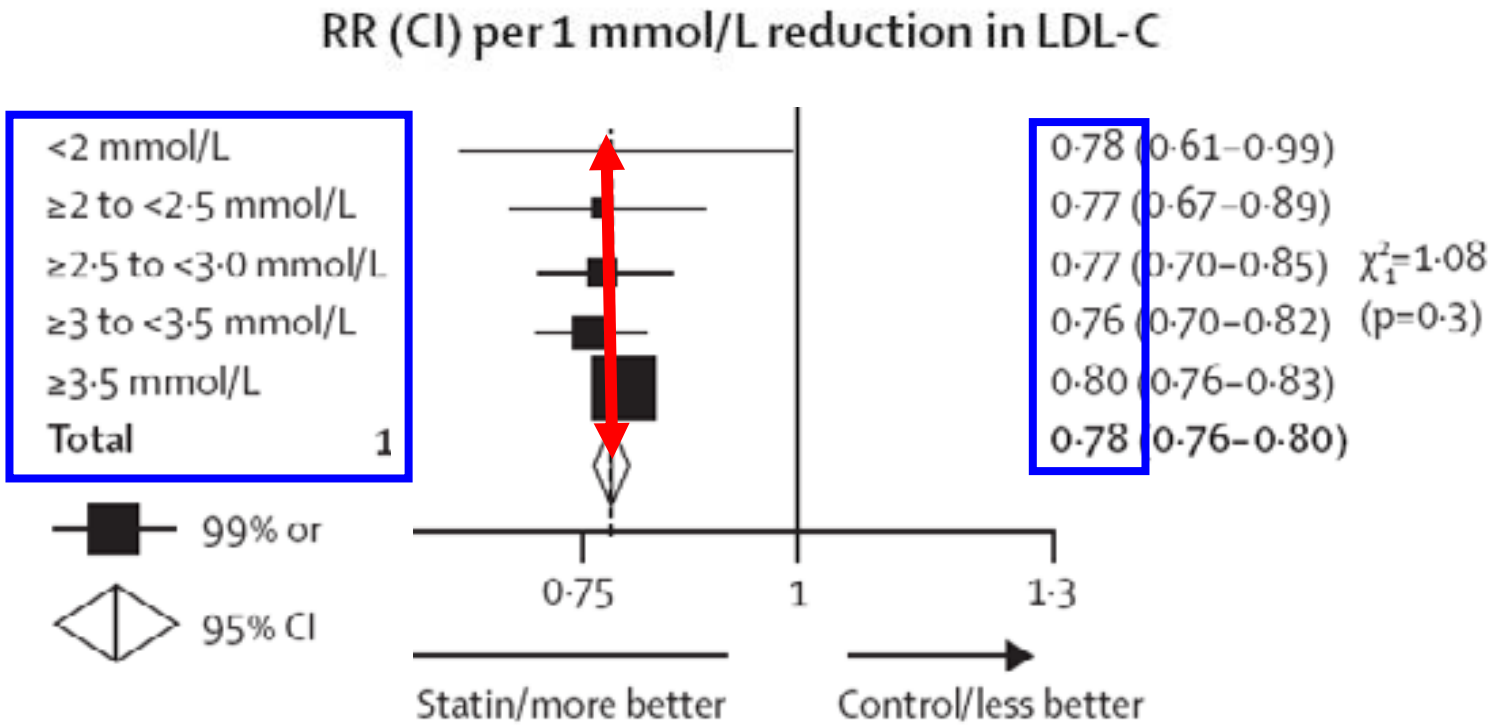
*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**



The Lancet 2010 Nov
DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**



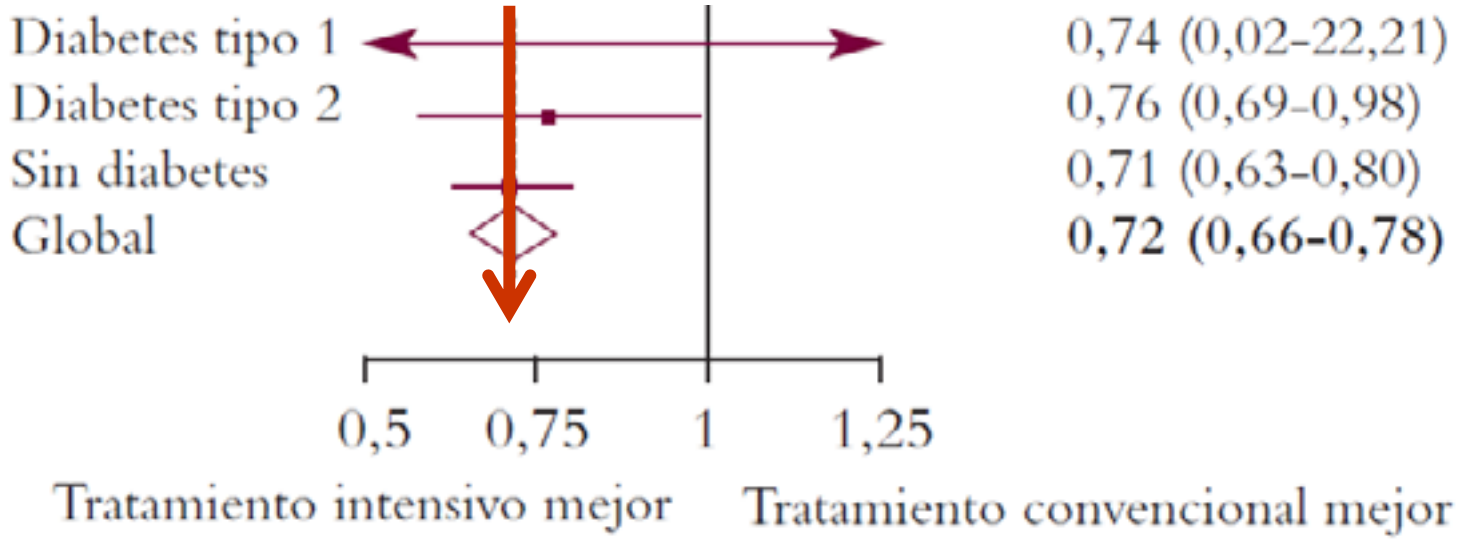
Irrespective of baseline LDL cholesterol levels

The Lancet 2010 Nov
DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

RR de eventos CV por cada reducción 40 mg/dl LDL



Tratamiento intensivo igual de eficaz en diabéticos

The Lancet 2010 Nov
DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Después de las estatinas ¿qué?

- Diabetes y riesgo vascular
- Estatinas y prevención vascular
  - Tratamiento convencional / intensivo
- **Estatinas y diabetes 'de novo'**
  - **Balance riesgo / beneficio**
- Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?
- Conclusiones

Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

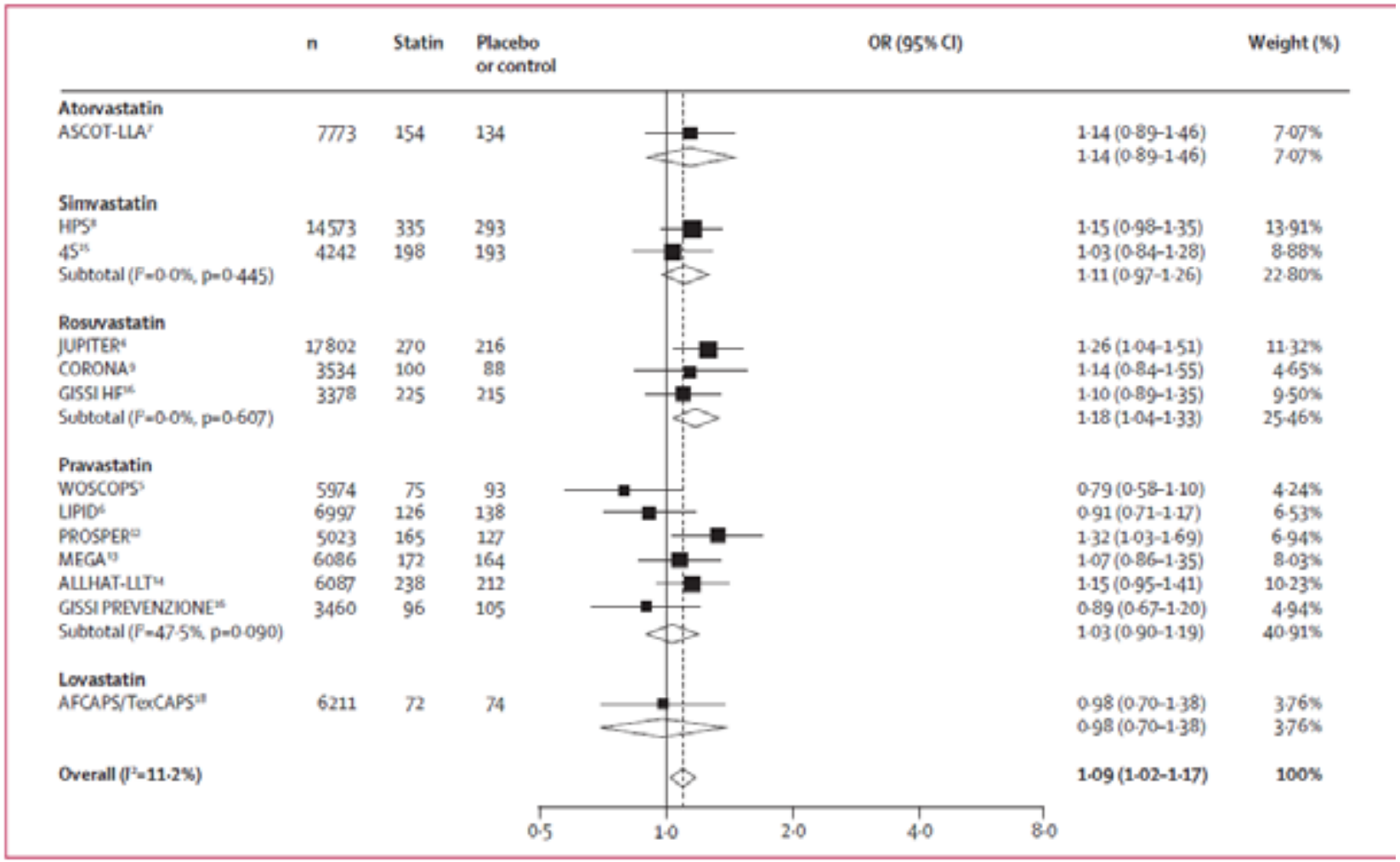


Figure 3: Association between different statins and development of diabetes

Lancet 2010;375:735-42.

Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

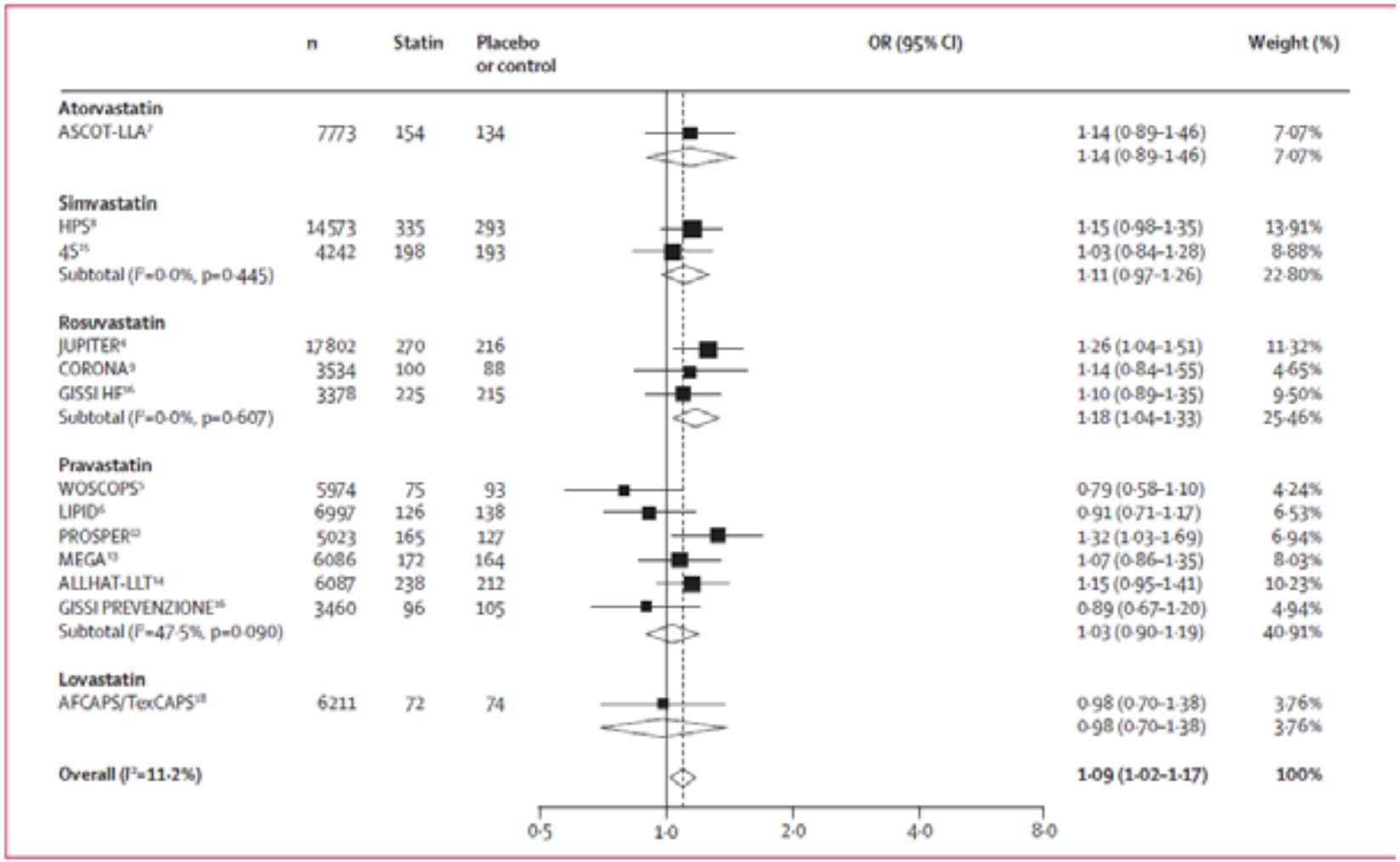


Figure 3: Association between different statins and development of diabetes

Lancet 2010;375:735-42.

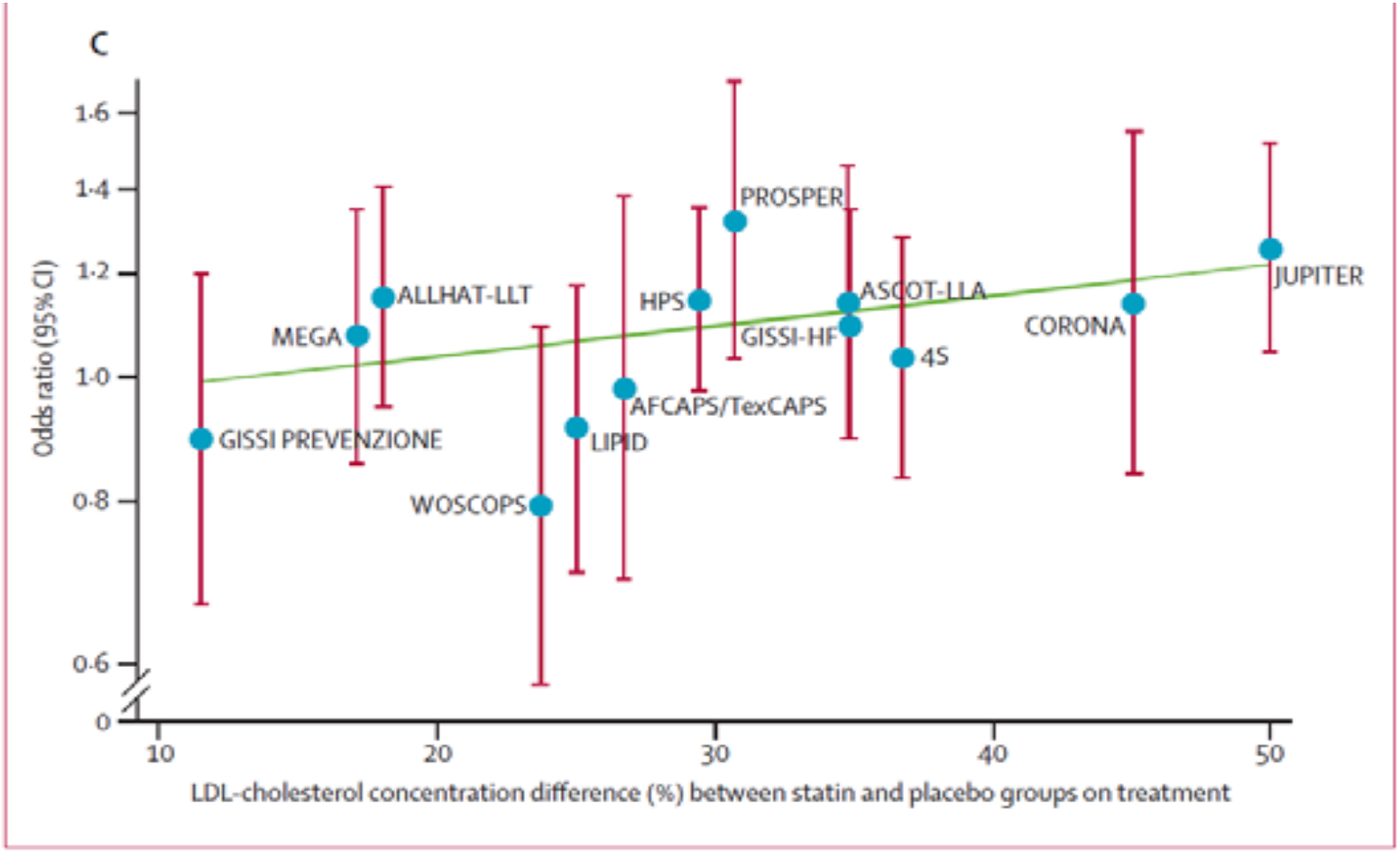
Statins and risk of **incident diabetes**: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

- 13 statin trials with 91 140 participants,
- 4278 developed diabetes during a mean of 4 years.
- Statin therapy was associated with **a 9% increased risk for incident** diabetes (odds ratio [OR] 1·09; 95% CI 1·02–1·17),
- **NNH 255** (95% CI 150–852) for 4 years resulted in **one extra case** of diabetes**, but would avoid 5.4 CHD events**
- Interpretation Statin therapy is associated with a slightly increased risk of development of diabetes, **but the risk is low both in absolute terms and when compared with the reduction in coronary events**.

BENEFICIO
5 : 1

- Clinical practice in patients with moderate or high cardiovascular risk or existing cardiovascular disease should not change.

Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

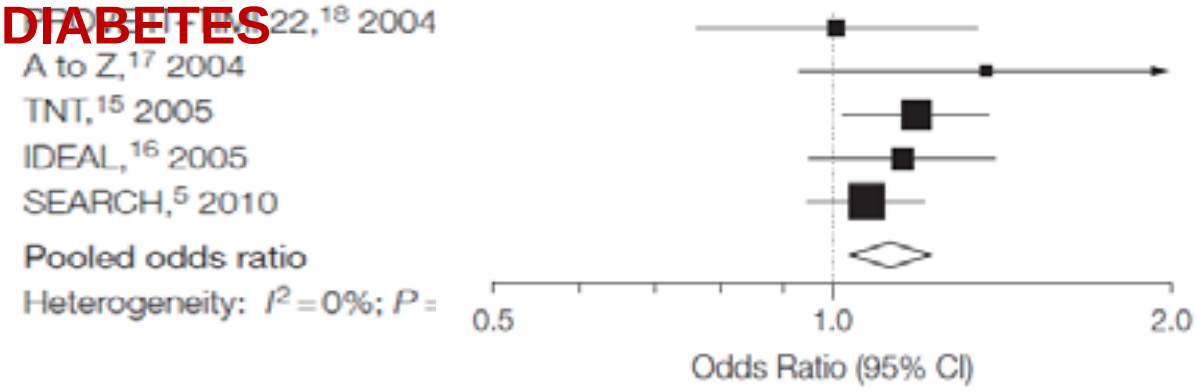


Lancet 2010;375:735-42.

Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy

A Meta-analysis

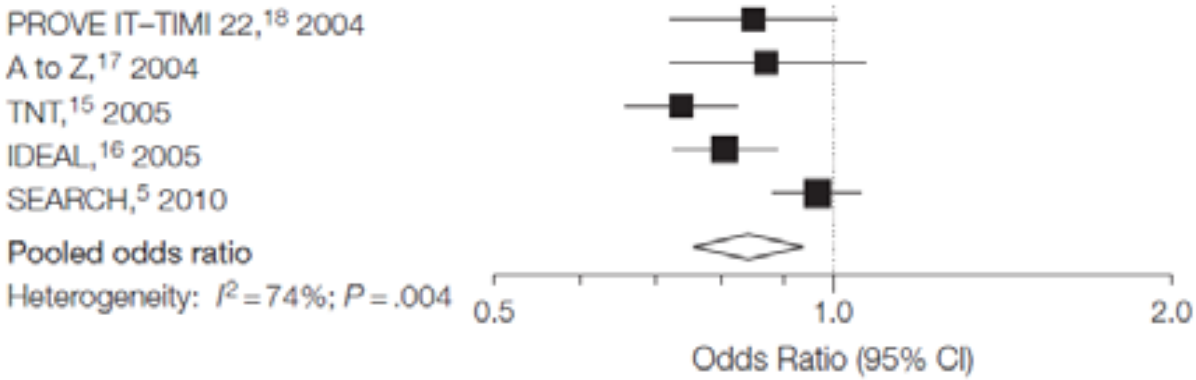
NUEVA DIABETES



2/1000
NNH
498

BENEFICIO
3 : 1

NUEVOS EVENTOS CARDIOVASCULARES



6.5/1000
NNT
155

JAMA. 2011;305(24):2556-2564

Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis

*Vasilios G Athyros, et al for the GREACE Study Collaborative Group**

- Prospective, randomised intention-to-treat study
- 1600 patients with coronary heart disease
- Atorvastatin (10-80 mg) vs usual care
- 437 with abnormal liver test (NAFLD)
- CV events
- Liver function tests

THE LANCET

***Lancet* 2010; 376: 1916–22**

GREACE Study: a post-hoc analysis

*Vasilios G Athyros, et al for the GREACE Study Collaborative Group**

ESTATINA

CONTROL

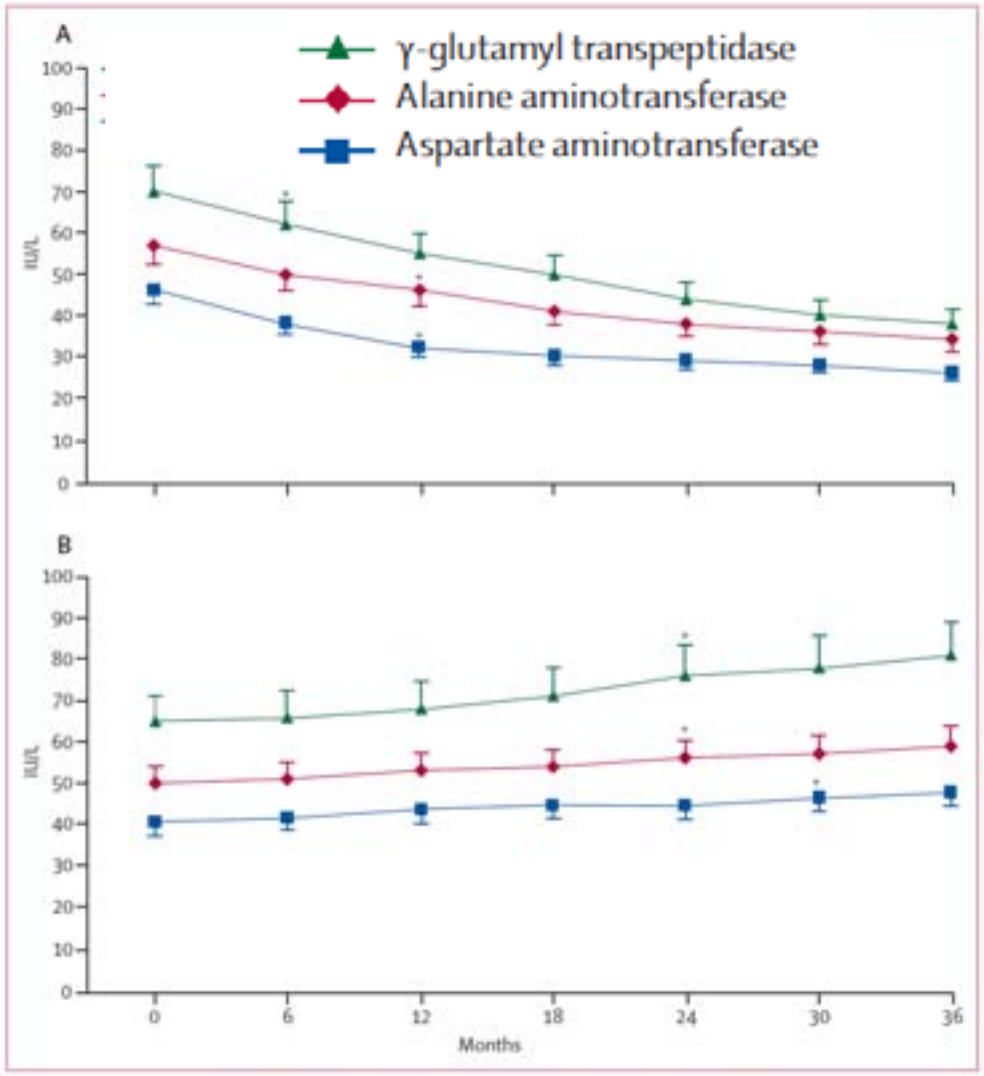


Figure 2: Enzyme activity during 3-year follow-up in patients with raised liver enzymes

***Lancet* 2010; 376: 1916–22**

Atorvastatin and Antioxidants for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease:

The St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial

- 1,005 men and women, aged 50 – 70 years
- randomized atorvastatin 20 mg, vitamin C 1 g, and vitamin E 1,000 IU vs. placebo
- Follow up 3.6 years
- 455 subjects with **CT at baseline** and follow-up to determine NAFLD prevalence
- 80 patients with NAFLD at baseline
- Odds of NAFLD at the end of follow-up, 70 vs. 34 % (OR = 0.29, $P < 0.001$).

Am J Gastroenterol 2011; 106:71–77;
doi: 10.1038/ajg.2010.299;

Atorvastatin and Antioxidants for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease:

The St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial

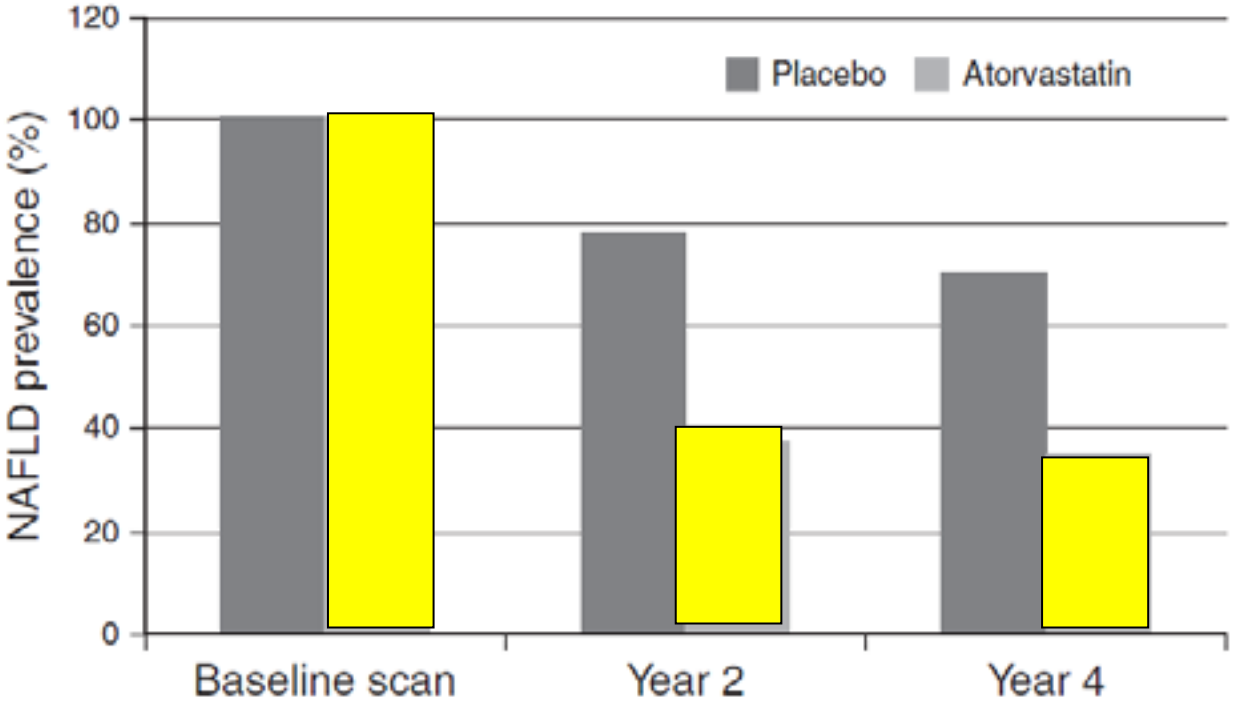
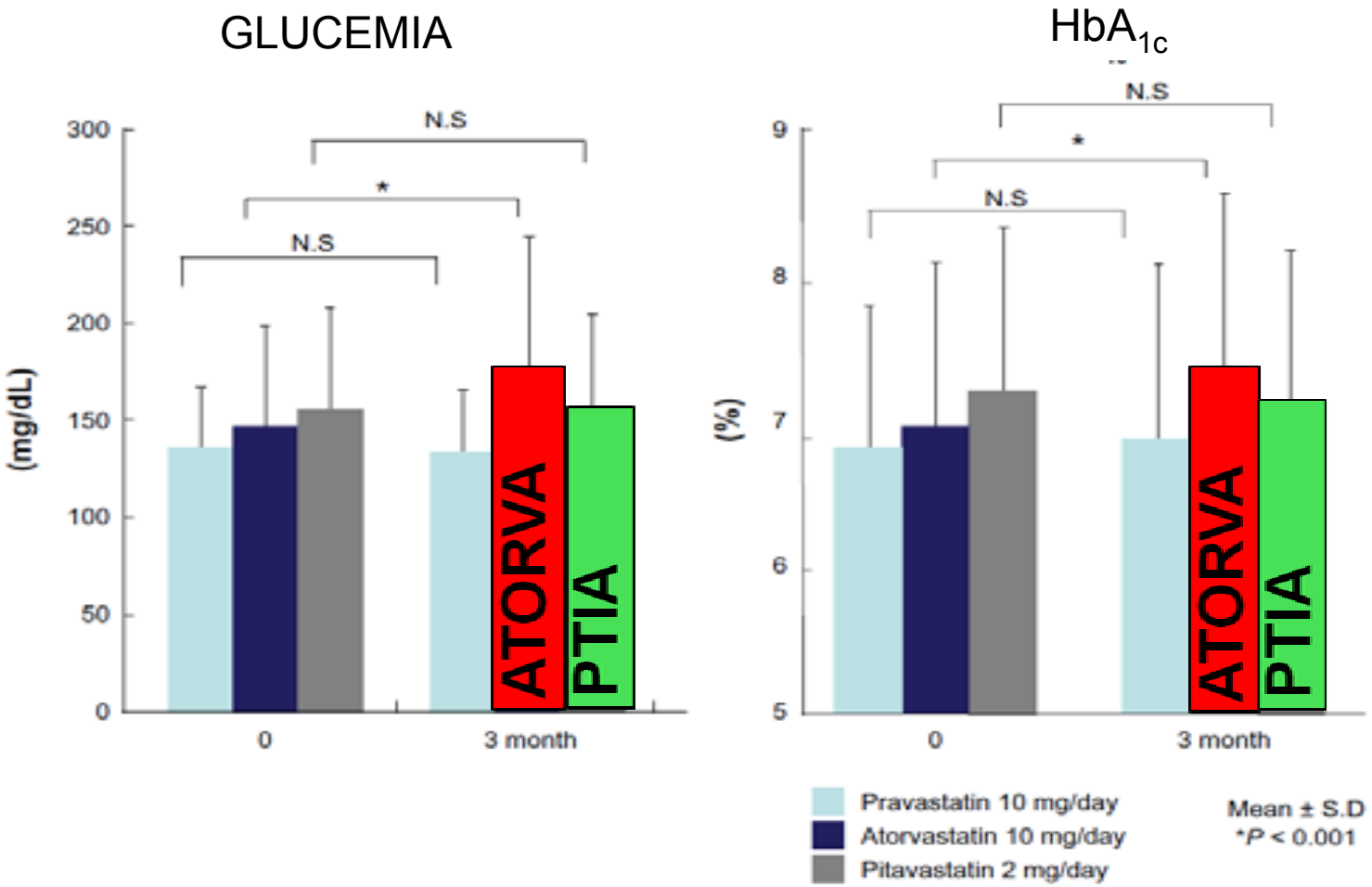


Figure 1. Bar graph showing the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) at baseline at and the 2nd and final computed tomography (CT) scans.

Am J Gastroenterol 2011; 106:71–77;
doi: 10.1038/ajg.2010.299;

Estatinas y diabetes ¿todas iguales?



J Atheroscler Thromb. 2008;15(5):269–275

Estatinas y diabetes ¿todas iguales?

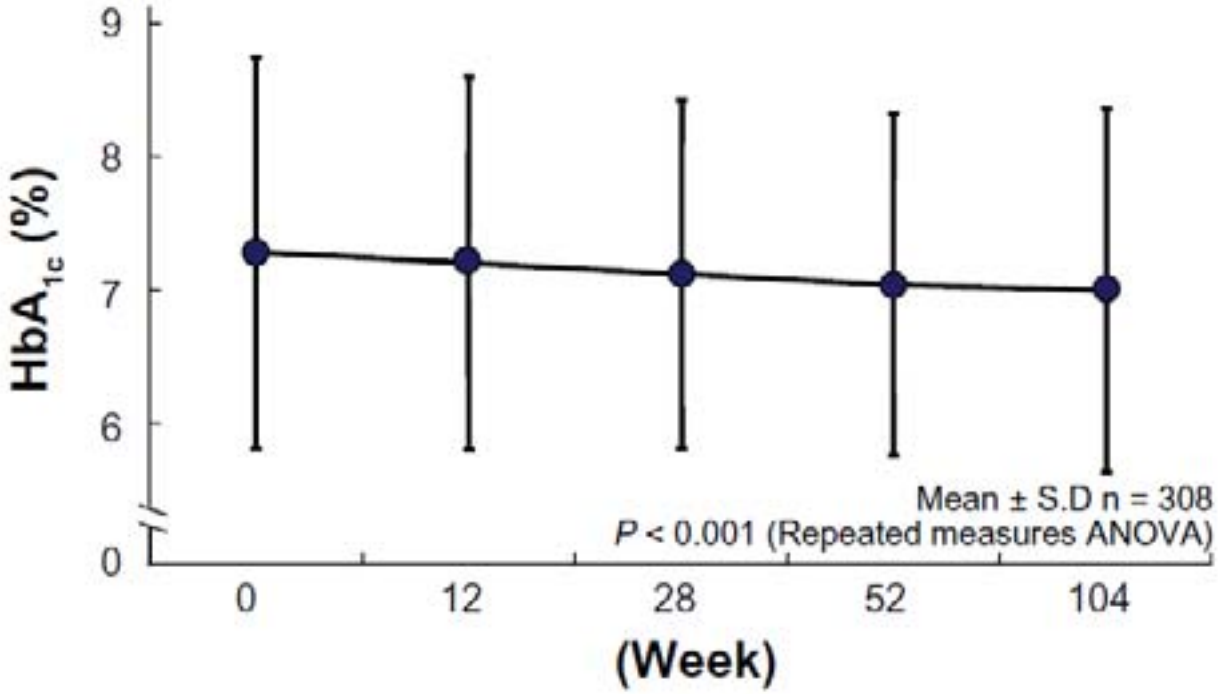


Figure 8 Changes in HbA1c before and after administration of pitavastatin 1–4 mg/day in the LIVES study in patients with diabetes mellitus.

Expert Opin Pharmacother. 2010;11(5):817–828.

Después de las estatinas ¿qué?

- Diabetes y riesgo vascular
- Estatinas y prevención vascular
  - Tratamiento convencional / intensivo
- Estatinas y diabetes ‘de novo’
  - Balance riesgo / beneficio
- **Tto. combinado: después de las estatinas ¿qué?**
- Conclusiones

¿hay vida más allá de las estatinas?

- Colesterol LDL:
  - ezetimibe (SHARP)
  - resinas
- Colesterol HDL / TG
  - Pioglitazona
  - Fibratos (Accord)
  - Omega 3
  - Inhibidores CETP

Tratamiento hipolipemiante combinado

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACCORD

- ¿Es útil el tratamiento con fibratos en pacientes diabéticos ya en tto con estatinas?
- 5518 pacientes con diabetes
- Todos tratamiento con simvastatina
- Aleatorizacion
  - Simvastatina + placebo
  - Simvastatina + fenofibrato (160 mg/día)
- Seguimiento 4,7 años
- Variable valoración: IAM, ictus, muerte CV

N Engl J Med. 2010;362:1563-74.

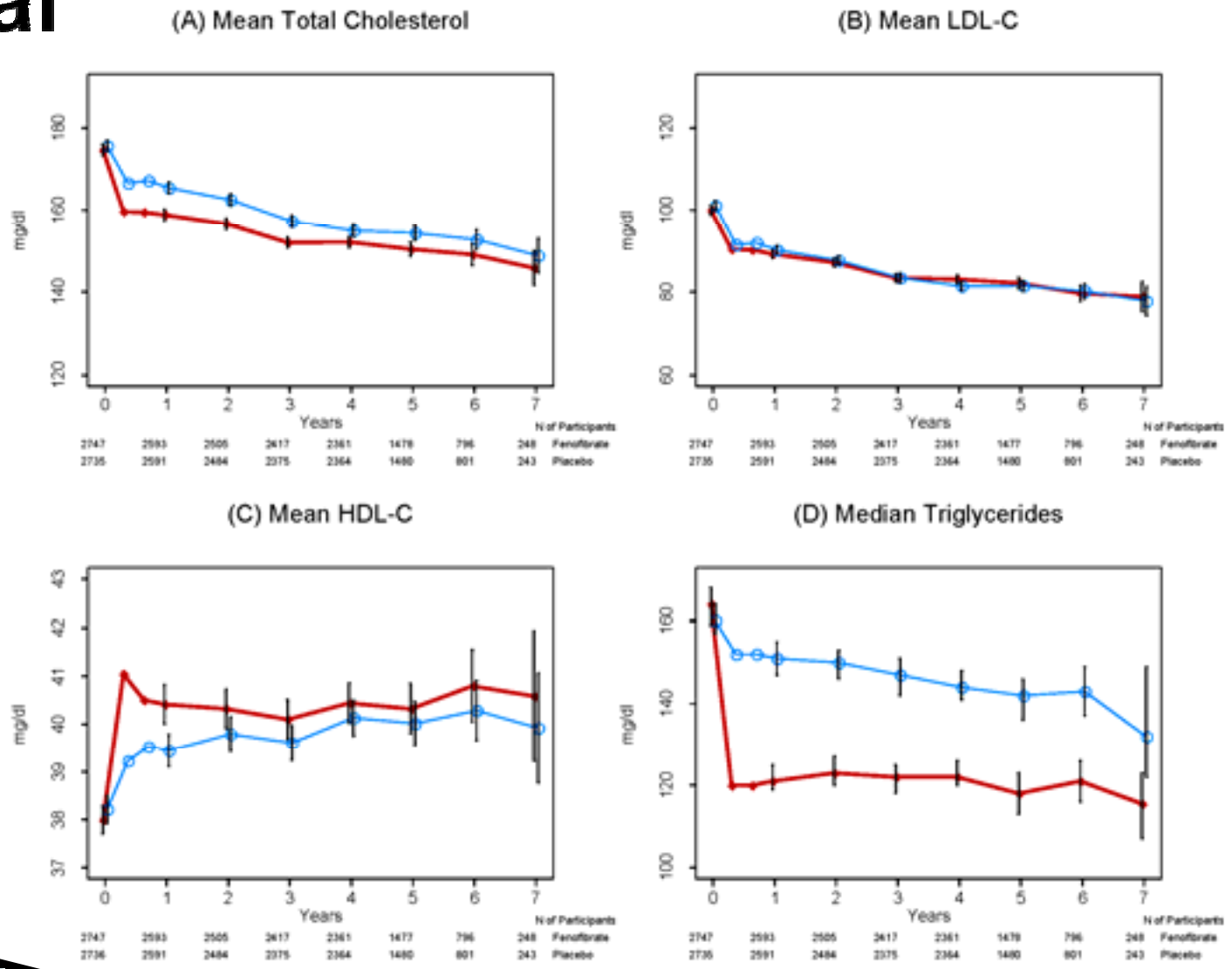
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACCORD

Lipid Trial Eligibility

- Stable Type 2 Diabetes >3 months
- HbA1c 7.5% to 11%
- High risk of CVD events = clinical or subclinical disease or 2+ risk factors
- Age
  - ≥ 40 yrs with history of clinical CVD (secondary prevention)
  - ≥ 55 yrs otherwise
- Lipids
  - 60 ≤ LDL-C ≤ 180 mg/dl
  - HDL-C < 55 mg/dl for women/Blacks; < 50 mg/dl otherwise
  - Triglycerides < 750 mg/dl if on no therapy; < 400 mg/dl otherwise
- No contraindication to either fenofibrate or simvastatin

N Engl J Med. 2010;362:1563-74.

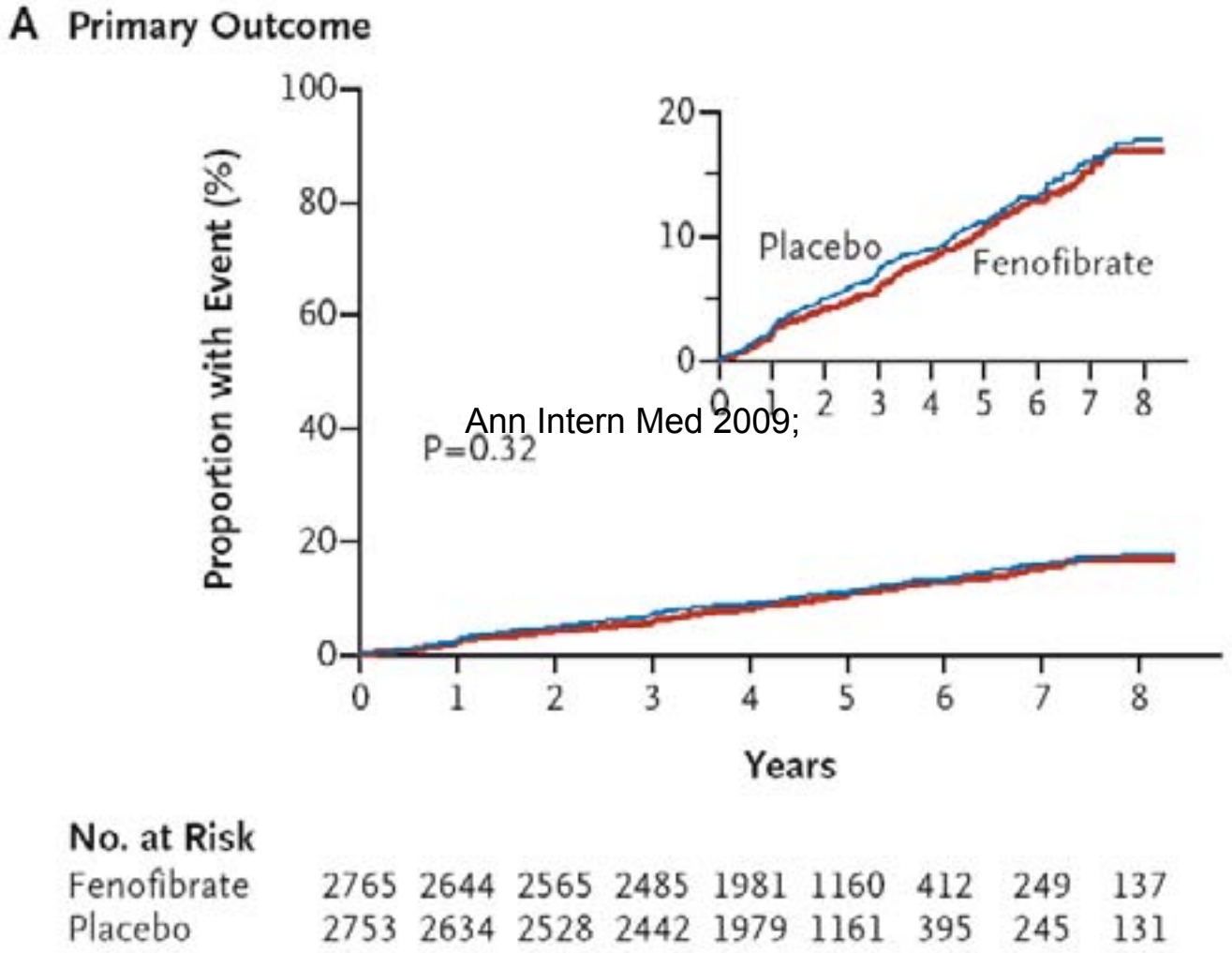
Plasma Lipid Levels During Trial



N Engl J Med. 2010;362:1563-74.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACCORD



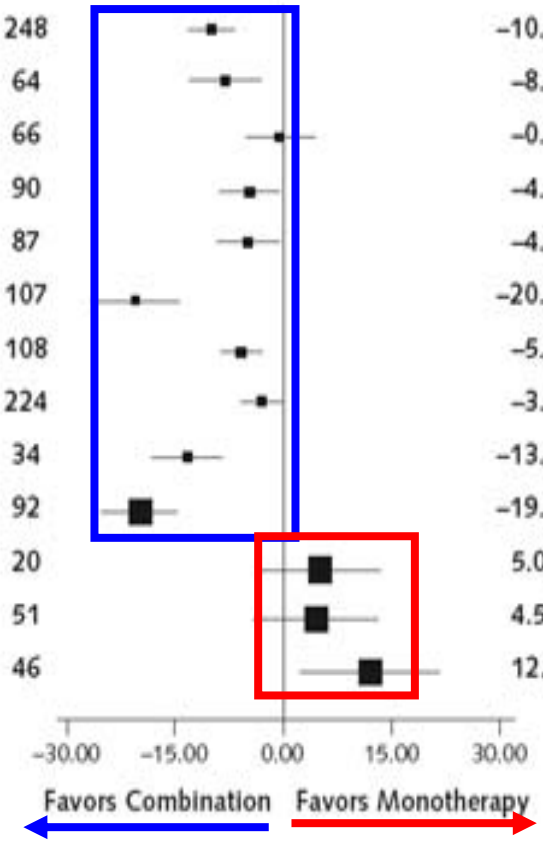
Ann Intern Med 2009;

N Engl J Med. 2010;362:1563-74.

Percentage of change in low-density lipoprotein cholesterol levels from baseline after low-dose statin combination therapy versus high-dose statin monotherapy in diverse populations.

HIGH DOSE STATIN VS COMBINED TREATMENT

Combination Therapy	Study, Year (Reference)	Follow-up, wk	Sample Size, n		Mean Difference (95% CI)
			Combination	Monotherapy	
Simvastatin–ezetimibe	Feldman et al, 2004 (16)	23	109	248	−10.00 (−13.19 to −6.81)
Simvastatin–ezetimibe	Davidson et al, 2002 (17)	12	67	64	−8.12 (−13.03 to −3.21)
Simvastatin–ezetimibe	Davidson et al, 2002 (17)	12	68	66	−0.53 (−5.39 to 4.33)
Simvastatin–ezetimibe	Goldberg et al, 2004 (18)	12	87	90	−4.70 (−8.91 to −0.49)
Simvastatin–ezetimibe	Goldberg et al, 2004 (18)	12	86	87	−4.90 (−9.12 to −0.59)
Simvastatin–ezetimibe	Gaudiani et al, 2005 (19)	6–24	103	107	−20.50 (−26.60 to −14.40)
Simvastatin–ezetimibe	Bays et al, 2004 (20)	6–26	222	108	−5.90 (−8.80 to −3.00)
Simvastatin–ezetimibe	Bays et al, 2004 (20)	6–26	106	224	−3.00 (−5.93 to −0.07)
Simvastatin–ezetimibe	Dobs et al, 2003 (21)	4	66	34	−13.36 (−18.31 to −8.41)
Atorvastatin–ezetimibe	Conard et al, 2008 (22)	6	92	92	−19.90 (−25.17 to −14.63)
Atorvastatin–BAS	Hunninghake et al, 2001 (23)	4	18	20	5.00 (−3.34 to 13.34)
Rosuvastatin–fibrates	Durrington et al, 2004 (24)	18	53	51	4.50 (−4.10 to 13.10)
Rosuvastatin–niacin	Capuzzi et al, 2003 (25)	24	78	46	12.00 (2.26 to 21.74)



Sharma M et al. Ann Intern Med 2009;151:622-630

Annals of Internal Medicine

OPCIONES COMPLEMENTARIAS / ALTERNATIVAS A LAS ESTATINAS

Fármaco	Indicación	Contraindicación / Inconveniente	Ventajas
Resinas	LDL	Intolerancia, posología	Mejora control DM
Ezetimiba	LDL	No estudios eventos	Tolerancia
Fibratos	HDL /TG	No efecto tto combindo ACCORD	Tolerancia
Pioglitazona	HDL	Insuficiencia cardiaca	Mejora control DM
Niacina	LDL-HDL-TG- Lp(a)	Aumenta glucemia, urico, ulcera, rubefacción	Efecto lipídico más completo
Omega 3	TG	No estudios eventos	Tolerancia

CONCLUSIONES

- Diabetes y riesgo vascular
- Protección de estatinas
  - Proporcional a reducción LDL
  - Para todos los niveles de colesterol
  - Riesgo de diabetes ‘de novo’ (marginal)
- Tratamiento combinado
  - Ausencia de datos de protección vascular
  - Individualizar (alt. lipídica / ef. secundarios)


EL PROBLEMA DE LA AUTOCRÍTICA ES QUE MUCHÍSIMA GENTE SE LA HACE A LOS DEMÁS.
berlich@gmail.com

DIAPOSITIVAS RESERVA



SHARP
(Study of Heart and Renal Protection)

Drs Colin Baigent y Martin Landray
en nombre de los Investigadores del estudio SHARP

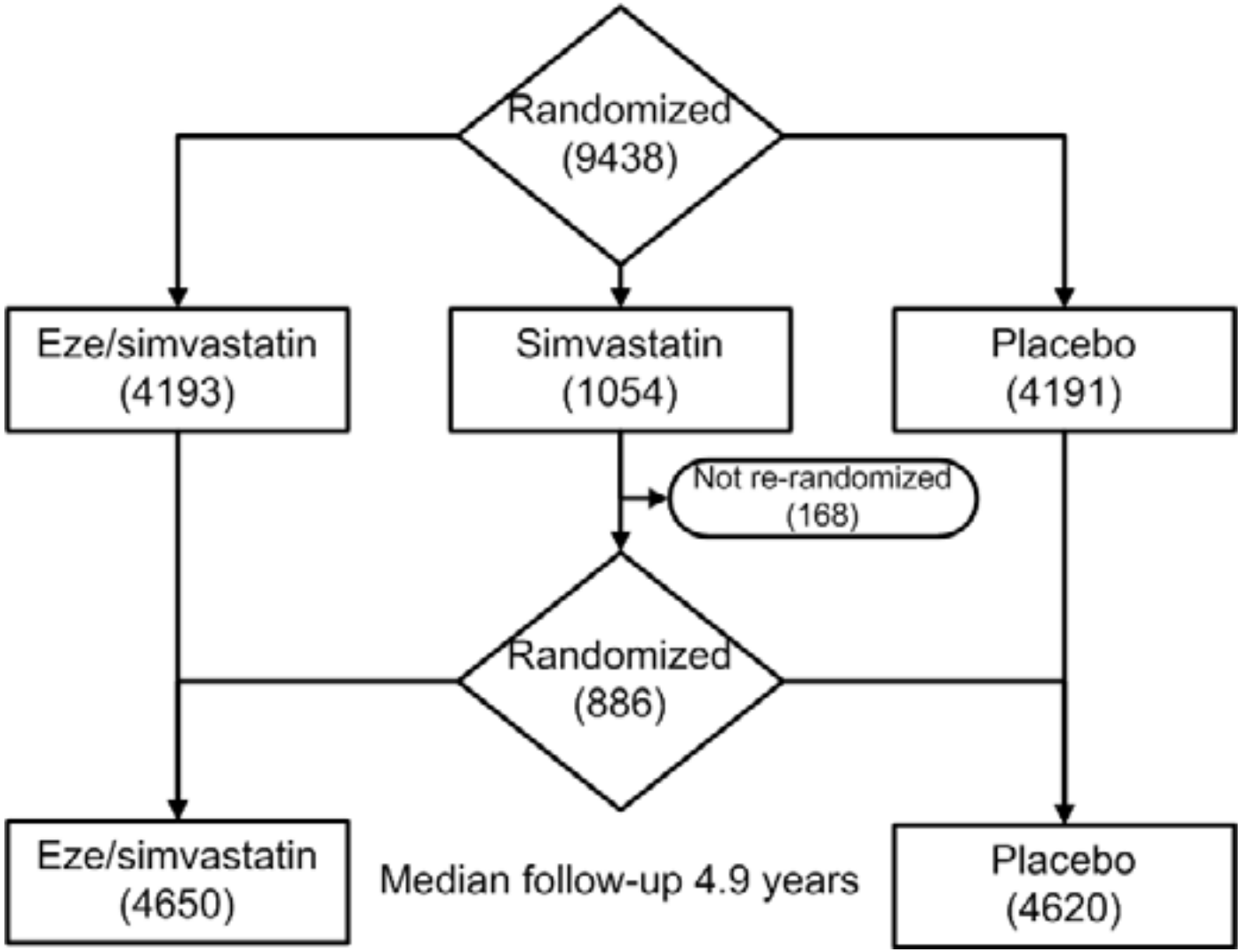
SHARP: Criterios de Inclusión

- Pacientes con historia de enfermedad renal crónica
  - No dializados: creatinina elevada en 2 ocasiones
    - Hombres: ≥1.7 mg/dL (150 µmol/L)
    - Mujeres: ≥1.5 mg/dL (130 µmol/L)
  - En diálisis: hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Edad ≥40 años
- Sin historia de infarto de miocardio o revascularización coronaria.

CGH 2011

CGH 2010

SHARP: Diseño



CGH 2011

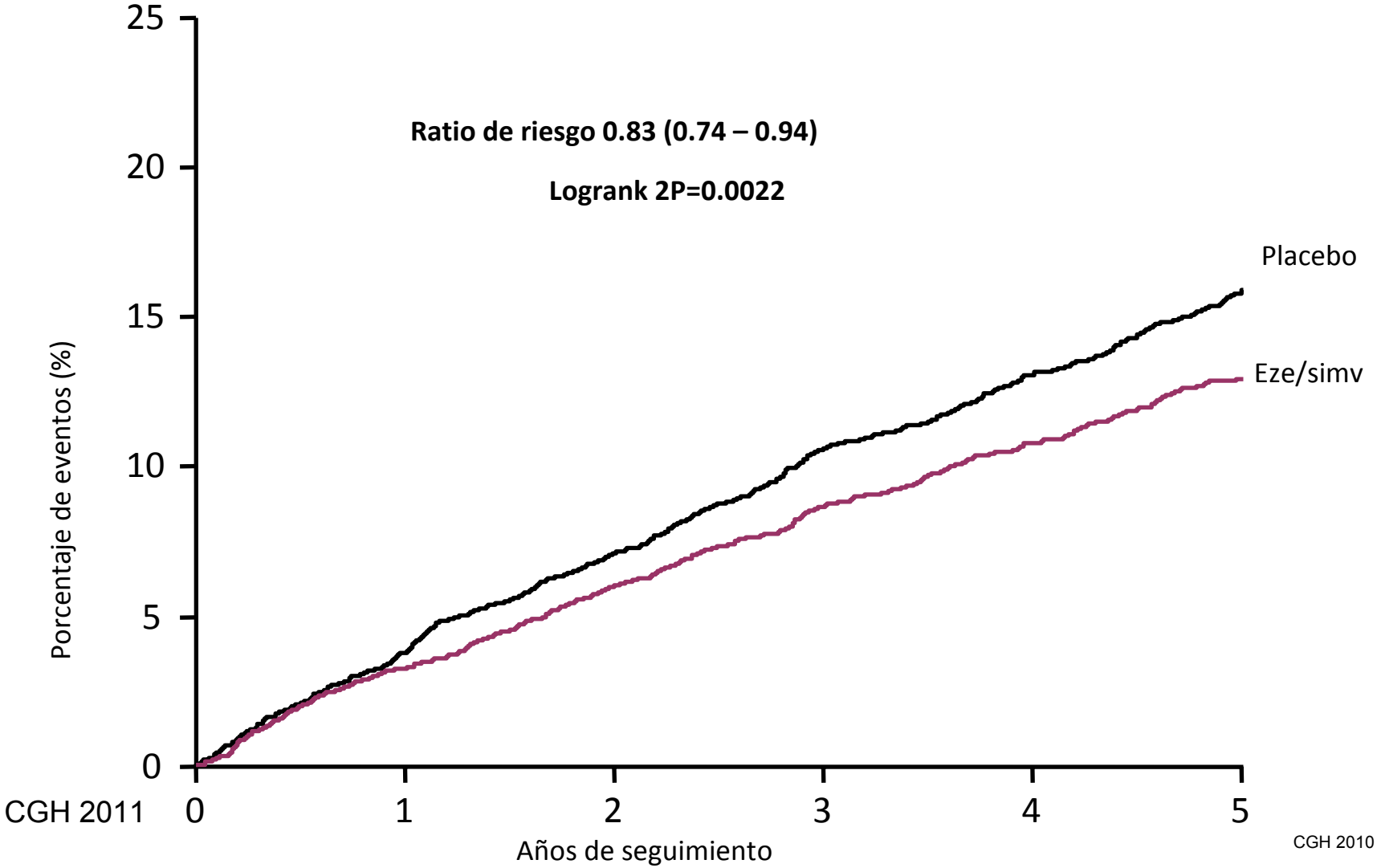
SHARP: Resultados

- **Principal**
  - Principales eventos isquémicos (muerte coronaria, Infarto de miocardio, Ictus no-hemorrágico, o revascularización)
- **Secundarios**
  - Principales eventos cardiovasculares (muerte de origen cardíaco, IM, ictus, o revascularización)
  - Causas de los principales eventos isquémicos
- **Sobre parámetros renales**
  - Necesidad de diálisis o transplante al final del estudio

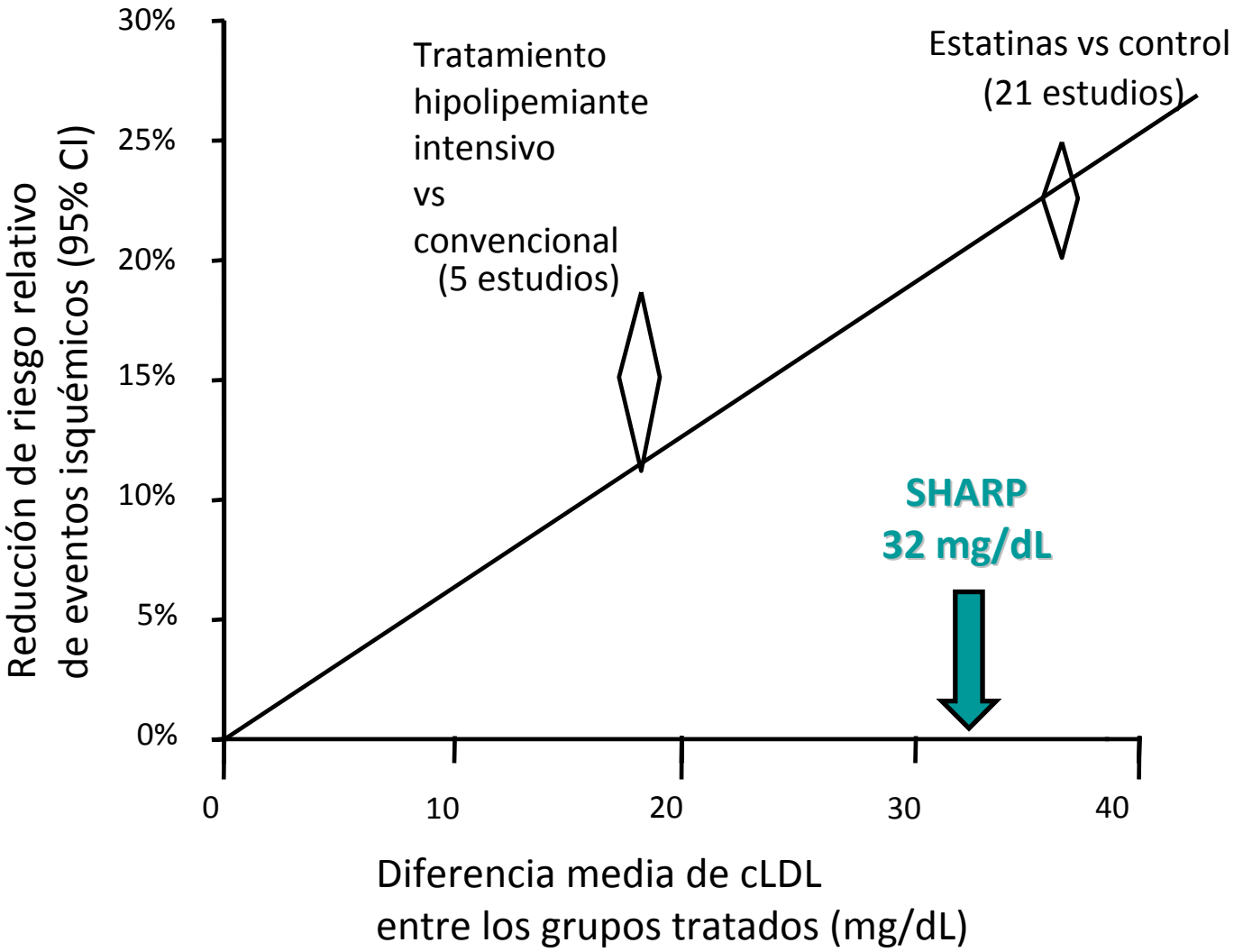
CGH 2011

CGH 2010

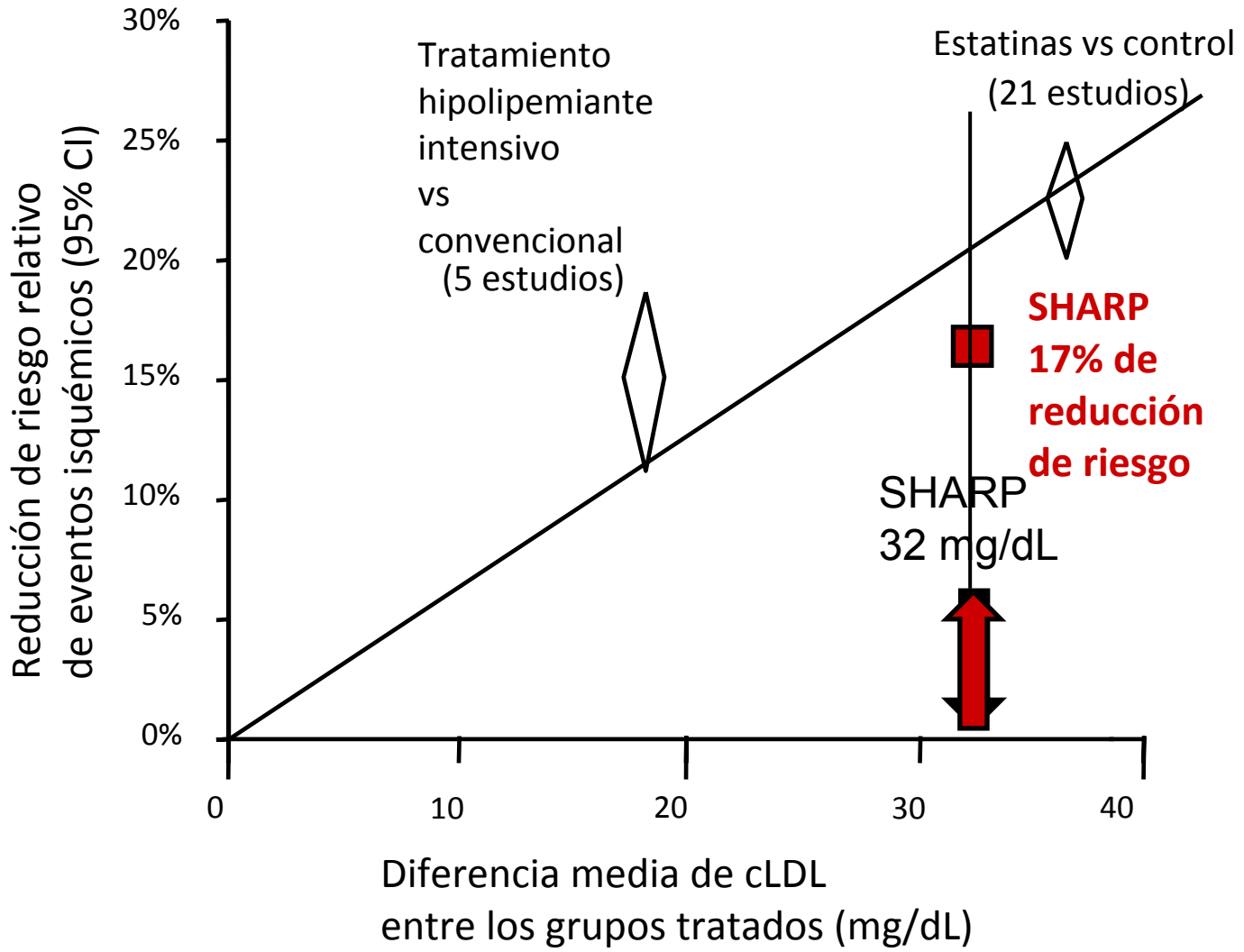
SHARP: Principales eventos isquémicos



CTT: Efectos sobre los eventos isquémicos

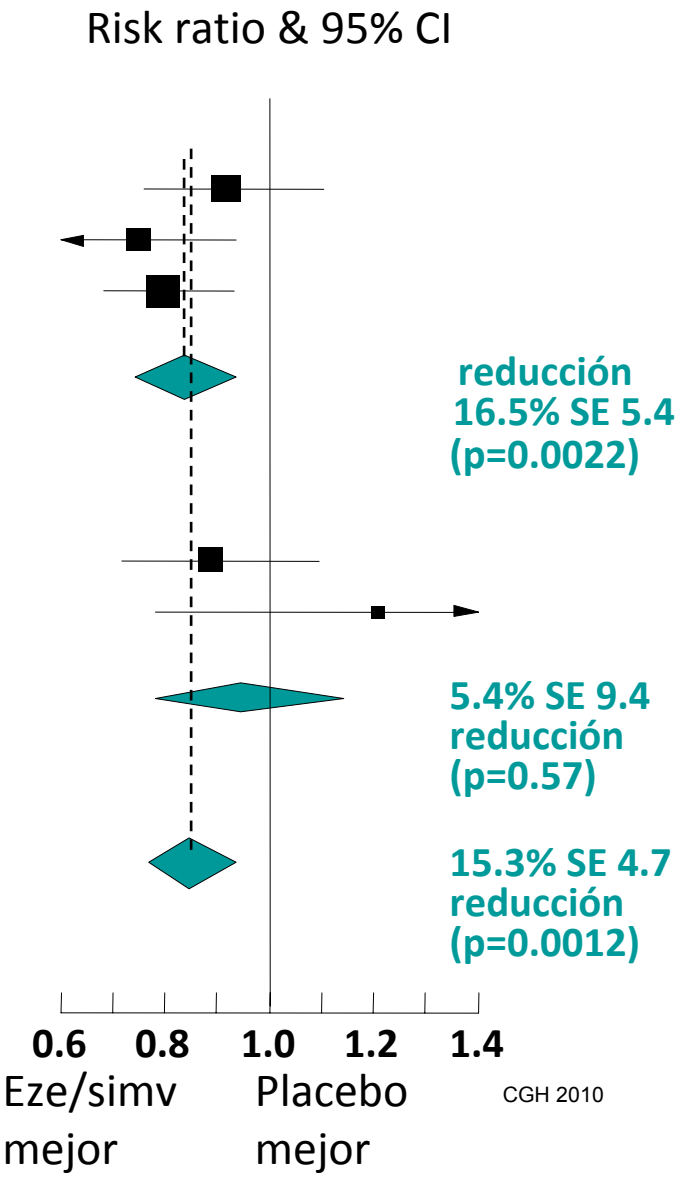


CTT: Efectos sobre los eventos isquémicos



SHARP: Eventos isquémicos

Evento	Eze/simv (n=4650)		Placebo (n=4620)	
Evento Coronario	213	(4.6%)	230	(5.0%)
Ictus no hemorrágico	131	(2.8%)	174	(3.8%)
Revascularización	284	(6.1%)	352	(7.6%)
Eventos isquémicos	**526**	**(11.3%)**	**619**	**(13.4%)**
Otras muertes orígen cardíaco	162	(3.5%)	182	(3.9%)
Ictus hemorrágico	45	(1.0%)	37	(0.8%)
Otros eventos vasculares	**207**	**(4.5%)**	**218**	**(4.7%)**
Eventos vasculares	**701**	**(15.1%)**	**814**	**(17.6%)**



FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

- 9795 pacientes diabéticos; 5 años
- Intervención: Fenofibrato (200 mg) vs placebo
- Variable principal: IAM / muerte coronaria
- Efectos lipídicos (4 meses)

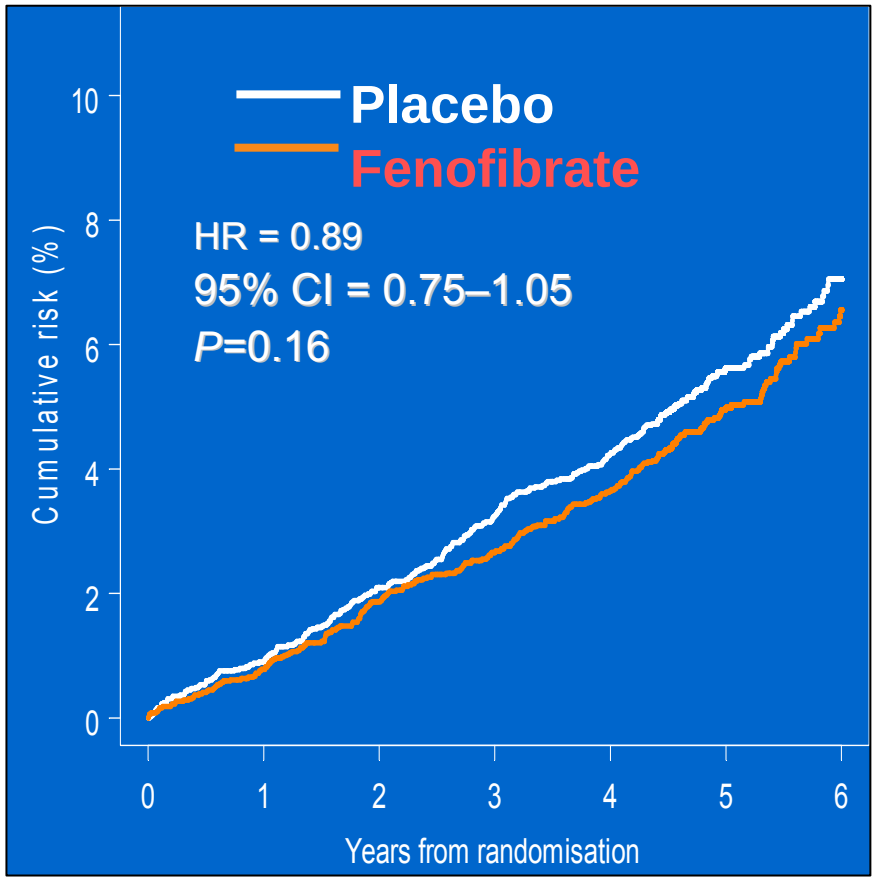
Colesterol Total	–11%
LDL	–12%
HDL	**+ 5%**
TG	–28%

- Mayor uso de *estatinas* en grupo placebo

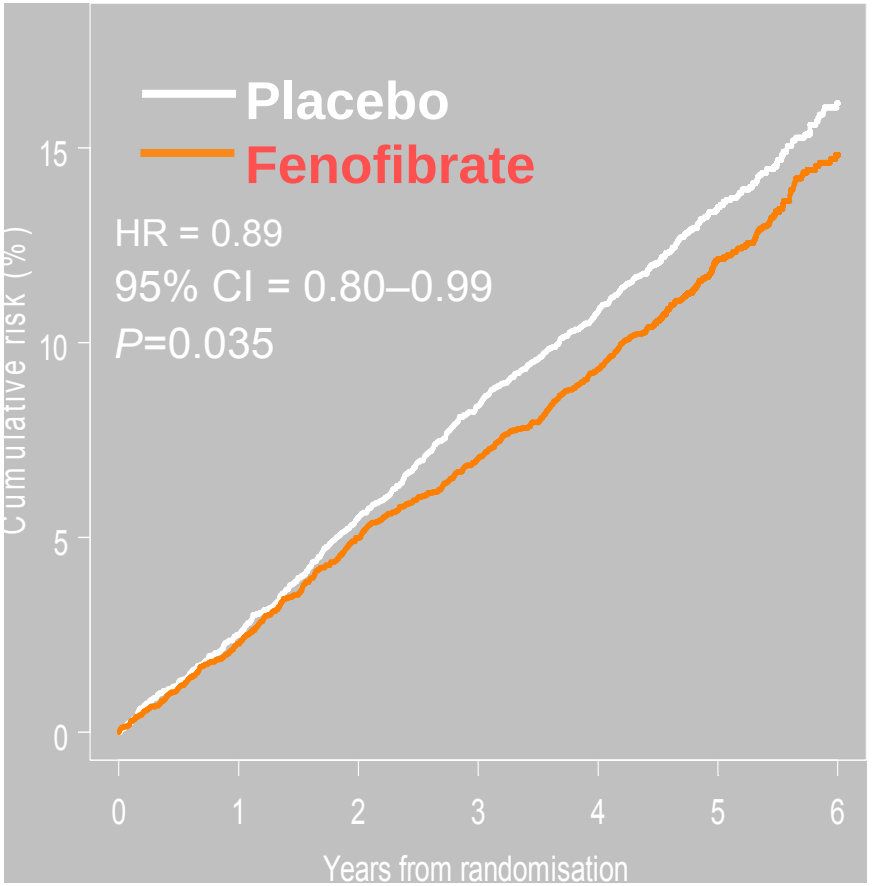
Lancet. 2005;366(9500):1849-61.

FIELD: Resultados

1- IAM + Muerte coronaria



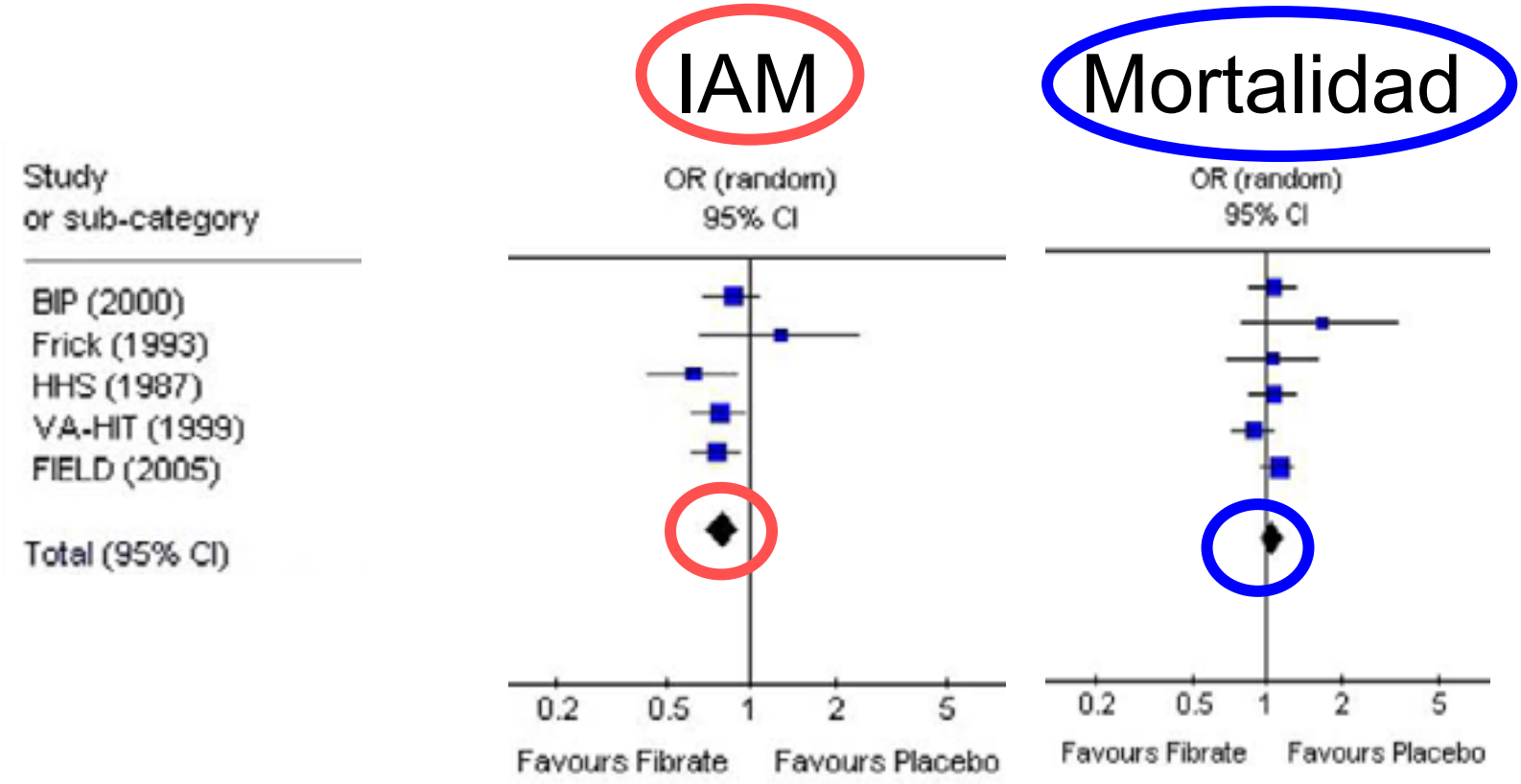
2 - Eventos CV totales: IAM; ictus, Revascularizacion, mortalidad.



CGH 2010

Lancet. 2005;366(9500):1849-61.

Effect of Fibrates on Lipid Profiles and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review



OR 0.78;
95% CI, 0.69-0.89

OR 1.05;
95% CI, 0.95-1.15

CGH 2010

Am J Med (2009) 122, 962.e1-962.e8

Fibratos - Resumen

Resultados heterogéneos entre moléculas

- Efectos lipídicos (LDL / HDL)
  - A favor de bezafibrato / fenofibrato
- Efectos protectores cardiovasculares
  - A favor de Gemfibrozilo
- Interacción con estatinas (rabdomiolisis)
  - En contra de Gemfibrozilo
- Eventos clínicos asociados a niveles de HDL
- Explican una pequeña parte del beneficio

Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)

- 5238 diabéticos tipo 2 sin enf. Cardiovascular
- Intervención: pioglitazona (15-45 mg) vs placebo
- Resto tto hipoglucemiante sin cambios
- Variable principal compuesta (3 años):
  - mortalidad total, IAM no fatal (incluido silente), ictus, Sd coronario agudo, revascularizacion (coronaria, MMII), amputación
- Efectos metabólicos

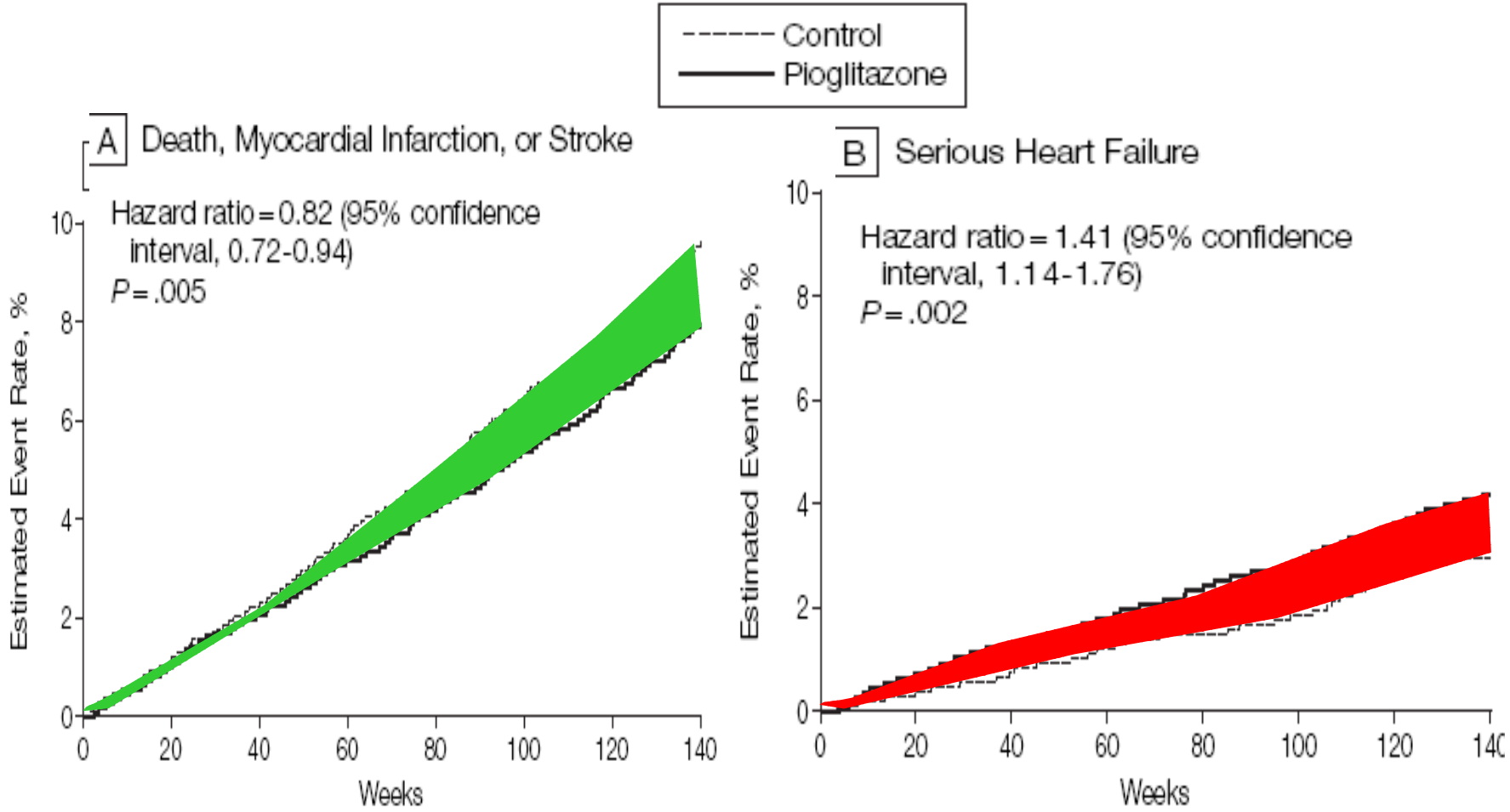
HbA1C ↓ 0.5	LDL-c ↑ 2,3%
HDL-c ↑ 9%	TG ↓ 13,2%

CGH 2010

Lancet 2005; 366: 1279–89

Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

A Meta-analysis of Randomized Trials



CGH 2010

JAMA. 2007;298(10):1180-1188