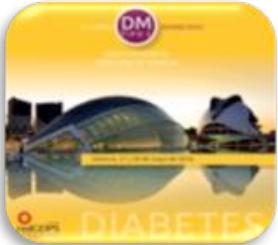


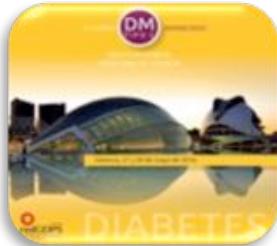
José Juan Alemán Sánchez

Mi paciente con diabetes tiene además sobrepeso e hipertensión.
¿Tiene importancia a la hora de elegir un tratamiento antidiabético tener en cuenta el resto de factores de riesgo cardiovascular?



Objetivo de la sesión

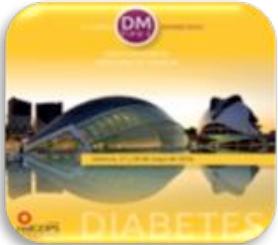
Analizar las posibles opciones en el abordaje farmacológico de la diabetes ante un paciente que presenta **sobrepeso e hipertensión...**



Escenario clínico

Don Francisco tiene 57 años de edad y es empresario-constructor

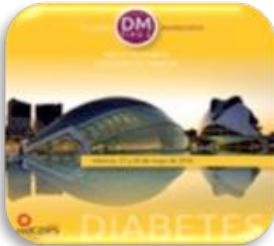
- Tabaquismo activo
(hábito desde la juventud; actualmente 16-20 cig/d; tres fracasos de abandono)
- Parcialmente activo: juega al pádel 1-2 veces/sem
- HTA y DM2 conocidas desde hace 6 años
- No complicaciones micro/macro
- Peso: 93 Kg - Talla: 177 cm. → IMC: 29,6 Kg/m² - P abd: 112 cm.
- PA 144/85 mmHg - A1c 8,2%
- CT 236 mg/dL – cLDL 138 mg/dL – HDLc 42 mg/dL – Tgl: 282 mg/dL
- Tratamiento actual: metformina 1700 mg/día
- No sigue MHD



Escenario clínico

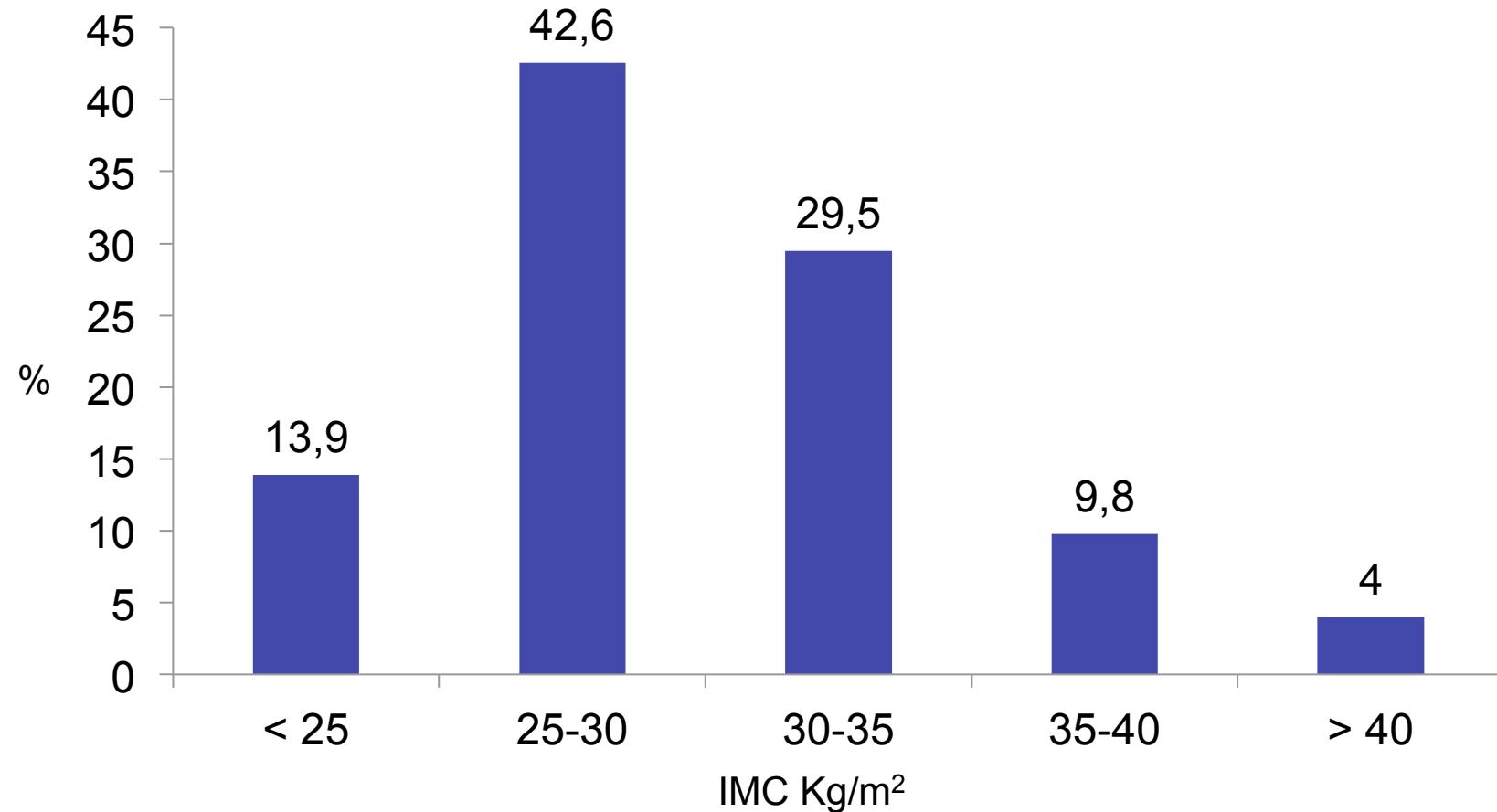
Principales problemas de salud identificados:

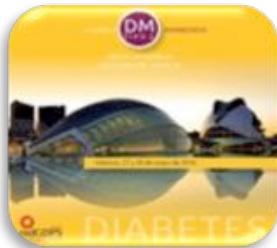
1. Hábito tabáquico activo
2. Hipertensión arterial no controlada
3. Diabetes mellitus Tipo 2 no controlada
4. Dislipemia no controlada
5. Sobre peso con P. abd. alto
6. Parcialmente activo
7. Mala adherencia terapéutica (MHD)



Distribución IMC en pacientes con DM2 en AP

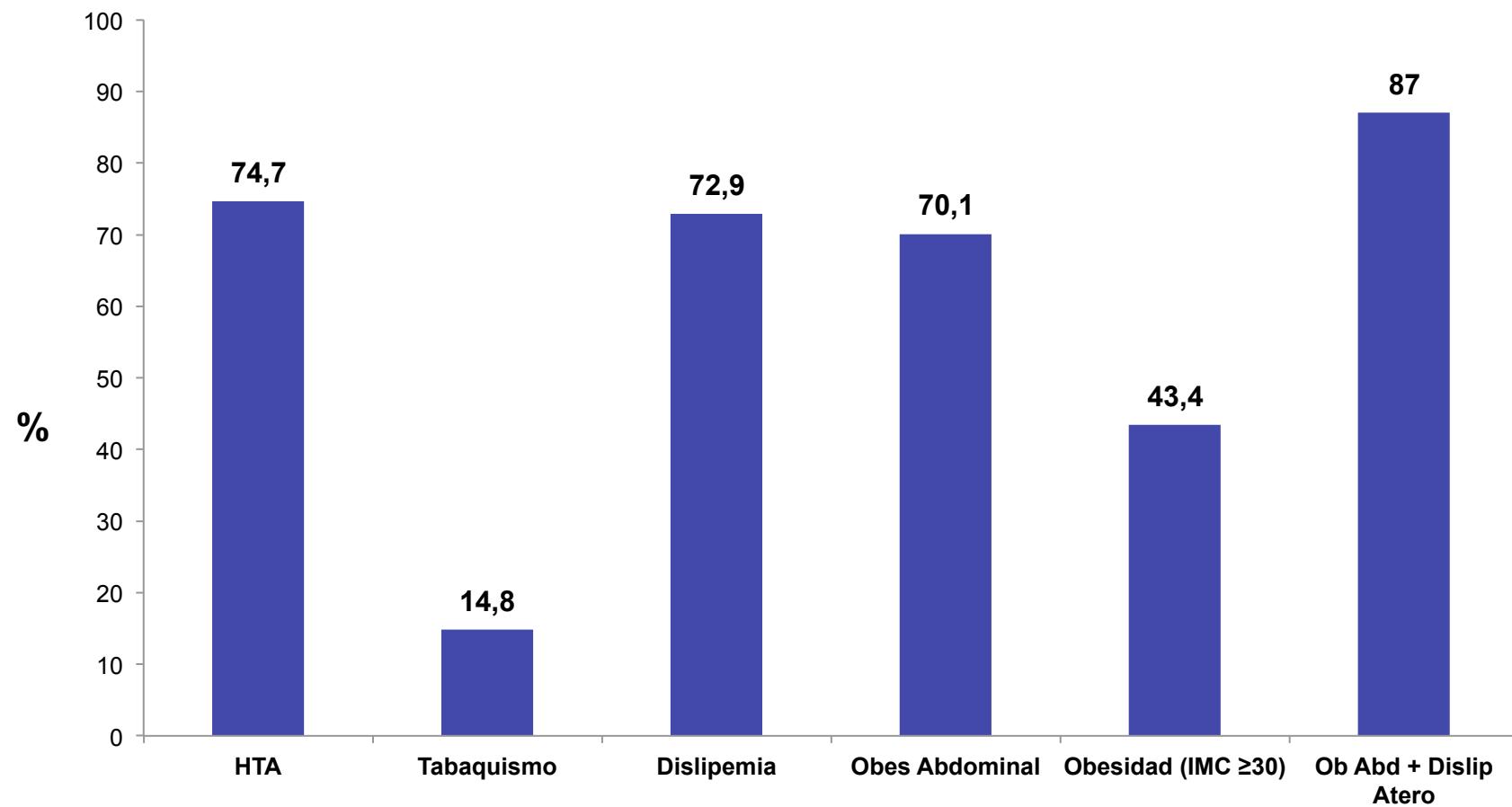
IMC en pacientes con diabetes tipo 2 en España





FR asociados en pacientes con DM2 en AP

FR en pacientes con diabetes tipo 2 en España





Control glucémico en pacientes con DM2

ORIGINAL

Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España

A. Pérez^{a,b,*}, J.J. Mediavilla^c, I. Miñambres^a y D. González-Segura^d

* Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Madrid, España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España.
Centro de Salud Marqués de Valdecilla, Burgos, España.
Departamento Médico-Accesible L.A., Barcelona, España.

Recibido el 25 de febrero de 2014; aceptado el 25 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE:
Diabetes tipo 2;
Control glucémico;
Diseases de la;
obesidad;
desnutrición;
atropigmentosis;
antidiabéticos orales;
insulino terapéutica;
Atención primaria

Resumen Objetivo: Estudiar el grado de control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) en España, e identificar los factores asociados con el nivel de control glucémico. **Pacientes y métodos:** Estudio epidemiológico transversal, multicéntrico realizado en consultas de atención primaria en España. Se incluyeron 5.371 pacientes con DM2 (y 1 año de evolución) y con tratamiento farmacológico > 3 meses. En una única visita, se determinó la HbA1c plasmática, los FRCV y se registraron las variables relacionadas con la diabetes y su tratamiento. Se analizó la relación entre la HbA1c y las variables antropométricas y modificaciones del peso en el año previo. **Resultados:** Se analizaron los datos de 5.382 pacientes (edad media, 66,7 años; 8,8 años de evolución); el 41,8% presentaban niveles HbA1c > 9,0%; recibían 2 o 3 FRCV. La HbA1c media fue de 7,3 (1,1)%, y el 48,4% tenían HbA1c < 7,0%. Los pacientes con HbA1c > 7,0% presentaban mayor duración de la diabetes, mayor porcentaje de uso de LOD y FRCV, utilizan más insulina conjugada y son el año previo presentaron más hipoglucemias y mayor aumento de peso. Sin embargo, en este mismo año, la intensidad del tratamiento (número de LOD + 2) y la edad > 70 años se asociaron con mejor control glucémico. **Conclusiones:** La proporción de DM2 con déficit control en España es elevada. Los factores que influyen la complejidad de la enfermedad y del tratamiento hipoglucemante, así como el antecedente de hipoglucemia y aumento de peso, se asocian con peor control glucémico.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia:
Correos electrónicos: aperez@clm.es (A. Pérez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2014.05.028

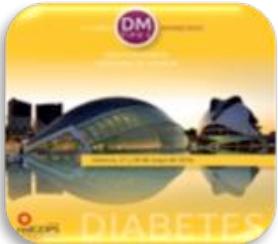
0014-5809/© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Como citar este artículo: Pérez A, et al. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. Rev Clin Esp. 2014;214:429-436.

los años 2011 y 2012.

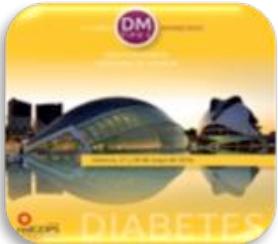
En una única visita, se determinó la HbA1c y se registraron las variables relacionadas con la diabetes y su tratamiento, los FRCV, la presencia de LOD y la presencia de hipoglucemia y modificación del peso en el año previo.

Edad media 66,7 años; 8,8 años de evolución.



PREGUNTA

¿ Puedo plantearme tratar el sobrepeso y la hipertensión aprovechando los efectos adicionales de reducción de peso y de cifras de presión arterial que aportan algunos fármacos hipoglucemiantes ?



Abordaje global e integral de la DM

Los objetivos terapéuticos deben orientarse hacia un **abordaje global e integral**, y han de reducir:

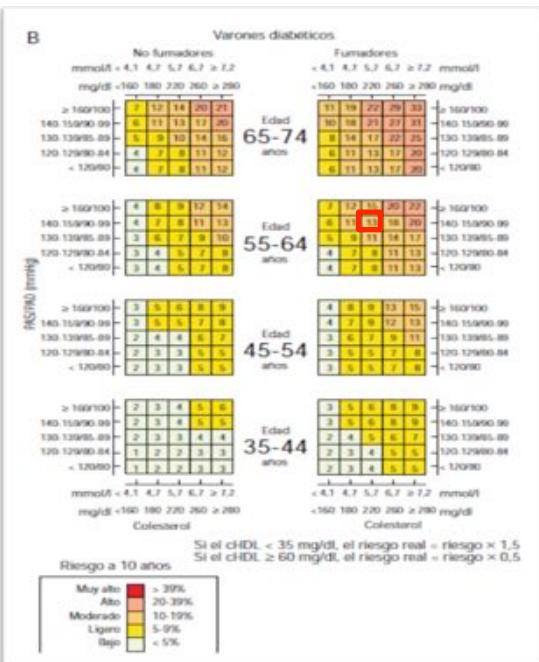
1. Los síntomas y las complicaciones agudas
2. Las complicaciones crónicas
3. RCV
4. Mejorar la calidad de vida





Estimación del RCV

RCV estimado de Francisco según diversas funciones



General CVD Risk Prediction Using Lipids

Sex: * M F

Age (years): 57

Systolic Blood Pressure (mmHg): 142

Treatment for Hypertension:
* Yes No

Current smoker:
* Yes No

Diabetes:
* Yes No

HDL: 42

Total Cholesterol: 236

Calculate

Your Heart/Vascular Age: 86

10 Year Risk

Very High	52.8%
High	11.2%
Normal	5%

About you

Age (25-84): 57

Sex: * Male Female

Ethnicity: White or not stated *

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

Clinical information

Smoking status: moderate smoker (10 to 19) *

Diabetes status: type 2 *

Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?

Chronic kidney disease (stage 4 or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Rheumatoid arthritis?

Leave blank if unknown

Cholesterol/HDL ratio: 5.6

Systolic blood pressure (mmHg): 142

Body mass index

Height (cm): 177

Weight (kg): 93

Calculate risk over 10 years **Calculate risk**

REGICOR:13%

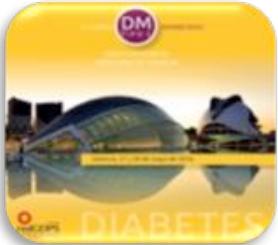
FRS (Anderson): >40%

QRISK2: 31%

Rev Esp Cardiol 2003;56(3):253-61

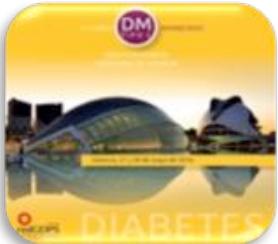
<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#>

<http://www.qrisk.org/index.php>



Principales problemas de salud identificados:

1. RCV Alto
2. Hábito tabáquico activo
3. Hipertensión arterial no controlada
4. Diabetes mellitus Tipo 2 no controlada
5. Dislipemia no controlada
6. Sobrepeso con P. abd. alto
7. Parcialmente activo
8. Mala adherencia terapéutica (MHD)

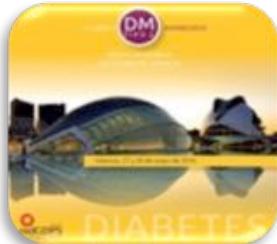


PREGUNTA

En relación a su hábito tabáquico...

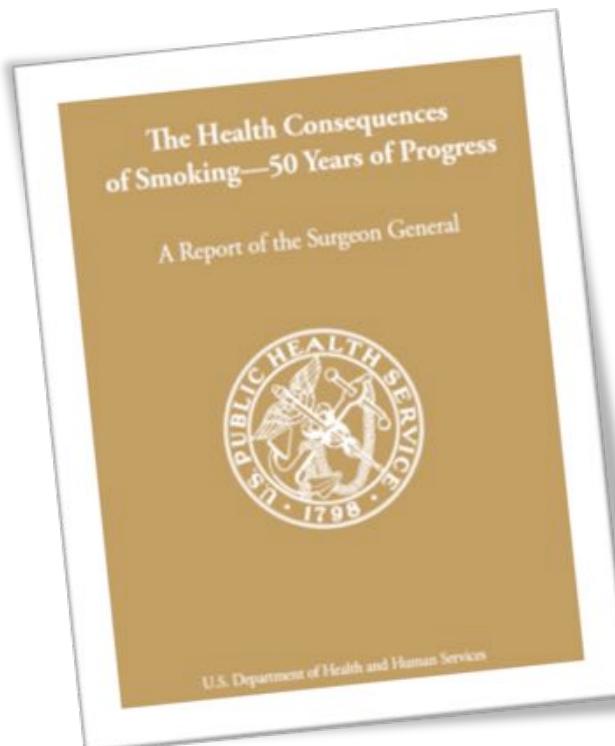
Tabaquismo activo de 16-20 cig/día

1. El tabaco le aporta el efecto favorable de reducir peso.
2. Si abandona el hábito, Francisco aumentará su peso corporal y con ello la RI.
3. Al igual que en la HTA, no existe una relación directa entre tabaco y diabetes.



Tabaco, diabetes y obesidad

Report of the Surgeon General US 2014: Consecuencias en la Salud del Tabaquismo



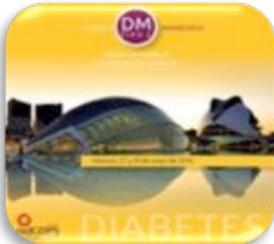
The evidence is sufficient to infer that cigarette **smoking is a cause of diabetes.**

The **risk of developing diabetes is 30-40% higher** for active smokers than nonsmokers.

There is a **positive dose-response relationship** between the number of cigarettes smoked and the risk of developing diabetes.

Smoking is associated with increased risk of cardiovascular disease and death among persons with diabetes.

<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>



Tabaco, diabetes y obesidad

Las personas con DM son particularmente susceptibles a los efectos deletéreos del tabaquismo

Although smokers tend to be leaner than nonsmokers, many epidemiologic studies have shown that **smoking is independently associated with an increased risk of central obesity**.

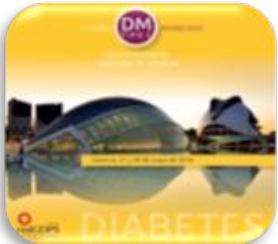
Smoking increases inflammatory markers and oxidative stress and impairs endothelial function. These mechanisms have been **strongly implicated in the development of insulin resistance and irregularities in glucose metabolism**.

Cigarette smoking clearly **worsens metabolic control**, and people with diabetes who smoke require a larger dose of insulin to achieve a level of metabolic control similar to that of nonsmokers.

Functional nicotinic receptors are present on pancreatic islet and beta cells, and nicotine can **reduce the release of insulin** through neuronal nicotinic acetylcholine receptors on islet cells.

Smoking Cessation

Smoking cessation improves insulin sensitivity in spite of short-term weight gain.

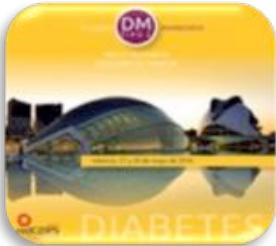


PREGUNTA

En relación a su HTA...

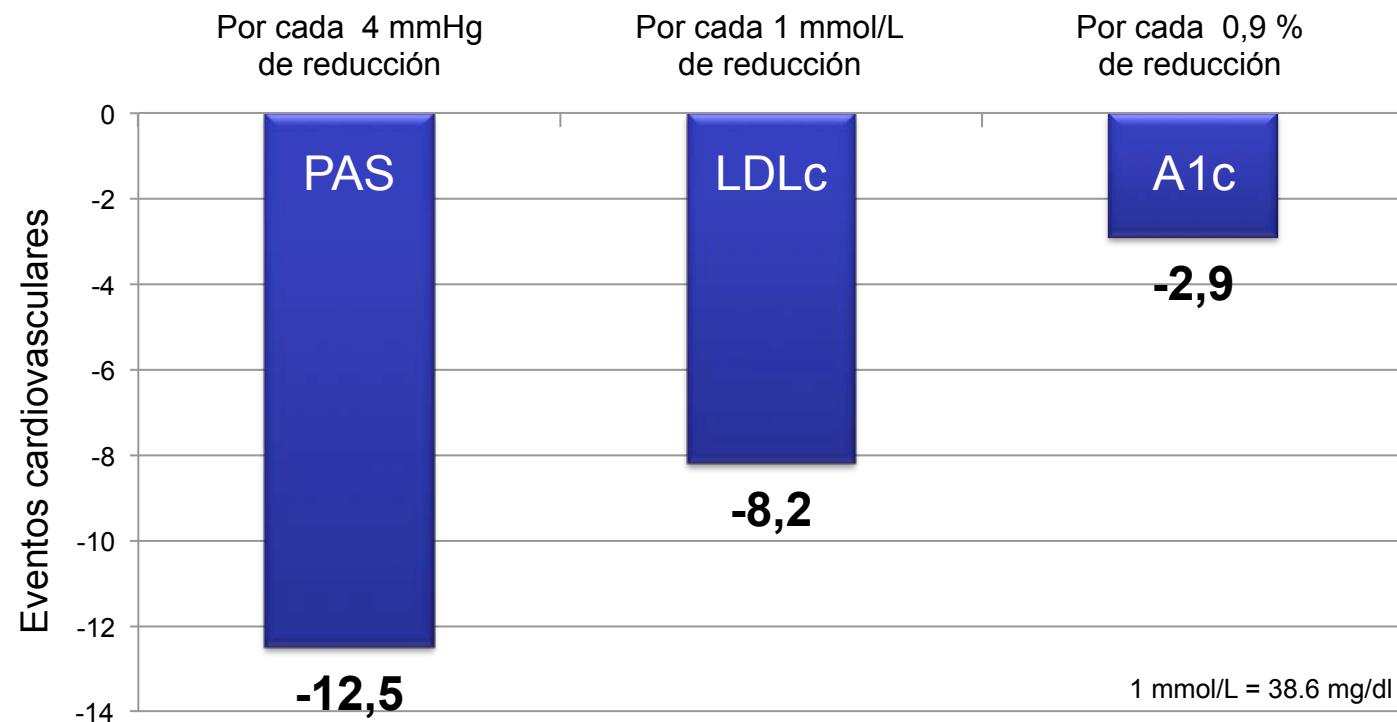
PAS/PAD: 144/85 mmHg sin fármacos

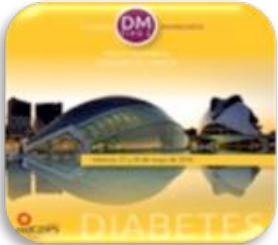
1. La trataría farmacológicamente si fracasan las intervenciones en estilos de vida, especialmente la reducción de peso.
2. La trataría farmacológicamente de forma precoz por su efecto legado.
3. El fármaco de inicio puede ser cualquiera que haya demostrado reducir las cifras tensionales.



HTA y dislipemia: prioridades de intervención

Número absolutos de eventos prevenidos por cada 1000 pacientes/año en pacientes con DM2 según intervención en PAS, LDLc y A1c

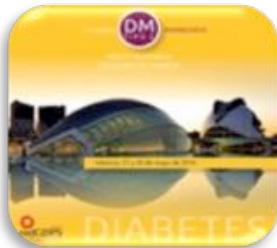




Hipertensión y diabetes: UKPDS 81 Study

El tratamiento antihipertensivo en el paciente con diabetes:

1. Aporta beneficios en complicaciones micro y macrovasculares
2. **Ha de iniciarse precozmente y de forma intensiva**
3. **Ha de mantenerse durante toda la enfermedad (no existe el fenómeno de efecto legado)**

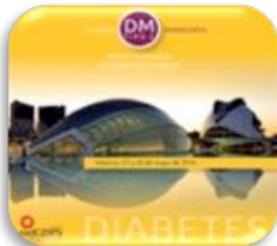


Hipertensión y diabetes: ESH-ESC 2013

ESH – ESC 2013: Estrategias de tratamiento para pacientes diabéticos

Mientras que la instauración de tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos con PAS ≥ 160 mmHg es una indicación absoluta, también es muy recomendable iniciar el tratamiento cuando la PAS sea ≥ 140 mmHg	I	A
Se recomienda un objetivo de PAD < 85 mmHg para pacientes diabéticos	I	C
Todas las clases de fármacos antihipertensivos están recomendados y pueden utilizarse en pacientes diabéticos; los bloqueadores del eje renina-angiotensina son los preferidos, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria	I	A
Se recomienda que la elección de cada fármaco tenga en cuenta las comorbilidades	I	C
La administración simultánea de dos bloqueadores del eje renina-angiotensina no está recomendada y se debe evitar en pacientes diabéticos	III	B

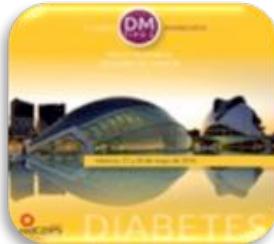
Se recomienda un objetivo de PAS < 140 mmHg para pacientes diabéticos	I	A
Se recomienda un objetivo de PAD < 85 mmHg para pacientes diabéticos	I	A
Todas las clases de fármacos antihipertensivos están recomendados y pueden utilizarse en pacientes diabéticos; los bloqueadores del eje renina-angiotensina son los preferidos, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria	I	A
Se recomienda que la elección de cada fármaco tenga en cuenta las comorbilidades	I	A
Excepto cuando esté contraindicado, se recomienda reducir el peso a IMC 25 y circunferencia de cintura < 102 cm los varones y < 88 cm las mujeres	I	A



Hipertensión y diabetes: ADA 2016

ADA 2016 - Cardiovascular Disease and Risk Management: Hypertension

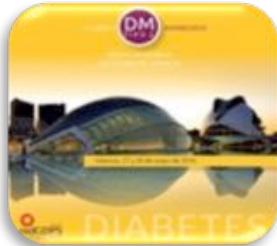
<p>Goals</p> <p>Systolic Targets</p> <ul style="list-style-type: none">• People with pressure goal• Lower systolic individuals with those with high disease risk for <p>Diastolic Target</p> <ul style="list-style-type: none">• Individuals with a goal of <90 mmHg• Lower diastolic individuals with those with high disease risk for	<ul style="list-style-type: none">• Pharmacological therapy for patients with diabetes and hypertension should comprise a regimen that includes either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker but not both. B If one class is not tolerated, the other should be substituted. C• Multiple-drug therapy (including a thiazide diuretic and ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker, at maximal doses) is generally required to achieve blood pressure targets. B	<p>systolic blood or certain indi- minuria, and/or cardiovascular ent burden. C</p> <p>pressure goal or certain indi- minuria, and/or cardiovascular ent burden. B</p>
---	---	--



Hipertensión y diabetes: ADA 2016

ADA 2016 - Cardiovascular Disease and Risk Management: Hypertension

- In older adults, pharmacological therapy to achieve treatment goals of <130/70 mmHg is not recommended; treating to systolic blood pressure <130 mmHg has not been shown to improve cardiovascular outcomes and treating to diastolic blood pressure <70 mmHg has been associated with higher mortality. C
- Lifestyle therapy for elevated blood pressure consists of weight loss, if overweight or obese; a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style dietary pattern including reducing sodium and increasing potassium intake; moderation of alcohol intake; and increased physical activity. B
- Pharmacological therapy for patients with diabetes and hypertension should comprise a regimen that includes either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker but not both. B If one class is not tolerated, the other should be substituted. C
- Multiple-drug therapy (including a thiazide diuretic and ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker, at maximal doses) is generally required to achieve blood pressure targets. B



3^{er} Curso Avanzado DM2 – Médicos Senior Medicina de Familia

6º Joint Task Force Europeo Prevención CV - 2016

European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016

 European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

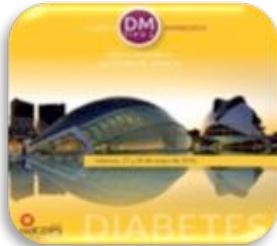
JOINT ESC GUIDELINES

 **2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)





6º Joint Task Force Europeo Prevención CV - 2016

Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes

BP targets in type 2 DM are generally recommended to be <140/85 mmHg, but a lower target of <130/80 mmHg is recommended in selected patients (e.g. younger patients at elevated risk for specific complications) for additional gains on stroke, retinopathy and albuminuria risk. Renin-angiotensin-aldosterone system blocker is recommended in the treatment of hypertension in DM, particularly in the presence of proteinuria or micro-albuminuria. Recommended BP target in patients with type 1 DM is <130/80 mmHg.

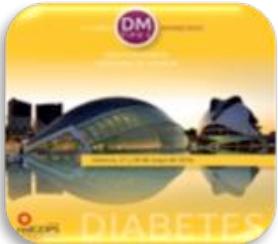
I B

Lifestyle changes including smoking cessation, low fat diet, high fibre diet, aerobic physical activity, and strength training are recommended.

I A

Reduction in energy intake is recommended to patients to help achieve lower weight or prevent weight gain.

I B

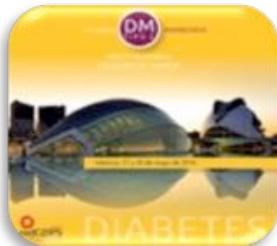


PREGUNTA

En relación a su dislipemia...

CT 236 mg/dL – cLDL 138 mg/dL – HDLc 42 mg/dL – Tgl: 282 mg/dL

1. La trataría farmacológicamente si fracasan las intervenciones en estilos de vida, especialmente la reducción de peso.
2. La trataría farmacológicamente de forma precoz por su efecto legado.
3. El fármaco de inicio puede ser cualquiera que haya demostrado reducir las cifras lipídicas.



Dislipemia y diabetes: ADA 2016

ADA 2016 - Cardiovascular Disease and Risk Management: Lipids

• Lifestyle modification focusing on

Table 8.1—Recommendations for statin and combination treatment in people with diabetes

Age	Risk factors	Recommended statin intensity*
<40 years	None	None
	ASCVD risk factor(s)**	Moderate or high
	ASCVD	High
40–75 years	None	Moderate
	ASCVD risk factors	High
	ASCVD	High
	ACS and LDL cholesterol >50 mg/dL (1.3 mmol/L) in patients who cannot tolerate high-dose statins	Moderate plus ezetimibe
>75 years	None	Moderate
	ASCVD risk factors	Moderate or high
	ASCVD	High
	ACS and LDL cholesterol >50 mg/dL (1.3 mmol/L) in patients who cannot tolerate high-dose statins	Moderate plus ezetimibe

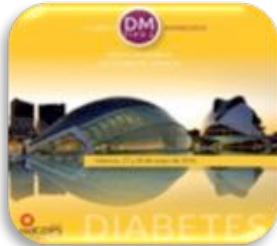
*In addition to lifestyle therapy.

**ASCVD risk factors include LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L), high blood pressure, smoking, overweight and obesity, and family history of premature ASCVD.

(1.3 mmol/L for women). C

uc-
and
of
er,
ar
p
A
p
n
ers
/or
/dL
/dL

- For patients with diabetes aged 40–75 years with additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, consider using high-intensity statin and lifestyle therapy. B



3^{er} Curso Avanzado DM2 – Médicos Senior Medicina de Familia

6º Joint Task Force Europeo Prevención CV - 2016

European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016

 European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

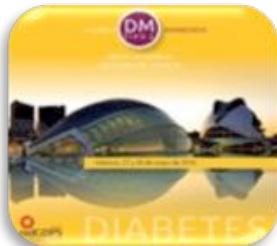
JOINT ESC GUIDELINES

 **2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)





6º Joint Task Force Europeo Prevención CV - 2016

Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes

Lipid lowering agents (principally statins) are recommended to reduce CV risk in all patients with type 2 or type 1 DM above the age of 40 years.	I	A
Lipid lowering agents (principally statins) may be considered also in individuals below 40 years of age if at significantly elevated risk, based on the presence of micro-vascular complications or of multiple CV risk factors.	IIb	A
In DM patients at very high-risk (see table 5), a LDL-C target <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL), is recommended. ⁶	I	B
In DM patients with high-risk (see table 5), LDL-C target <2.6 mmol/L (<100mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended. ⁶		
Lifestyle changes including smoking cessation, low fat diet, high fibre diet, aerobic physical activity, and strength training are recommended.	I	A
Reduction in energy intake is recommended to patients to help achieve lower weight or prevent weight gain.	I	B



Dislipemia y diabetes en nuestro caso clínico

Estrategia lipídica DM2 según panel de expertos en prev. primaria

NICE (2014)

Col no-HDL ↓ 40% valor basal

ESC/EAS (2016) / CEIPC (2014) cLDL < 100 ó 70 mg/dL ó ↓ 50% valor basal

ACC/AHA (2013) / ADA (2016)

Shot and forget

Intervención hipotética para Francisco según panel de expertos

NICE (2014)*

Atorva 20 mg/d

ESC/EAS (2016) / CEIPC (2014)

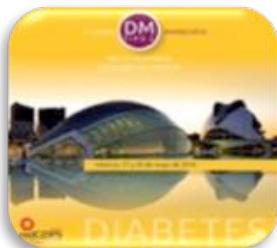
Atorva 20 mg/d / Simva 40 mg/d

ACC/AHA (2013)** / ADA (2016)

Atorva 40 - 80 mg/d

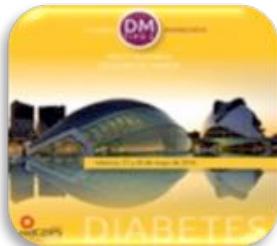
* QRISK2 ≥10%

** ASCVD risk estimator ≥ 7,5%



AACC/ACE 2016: Dislipemia y HTA en DM

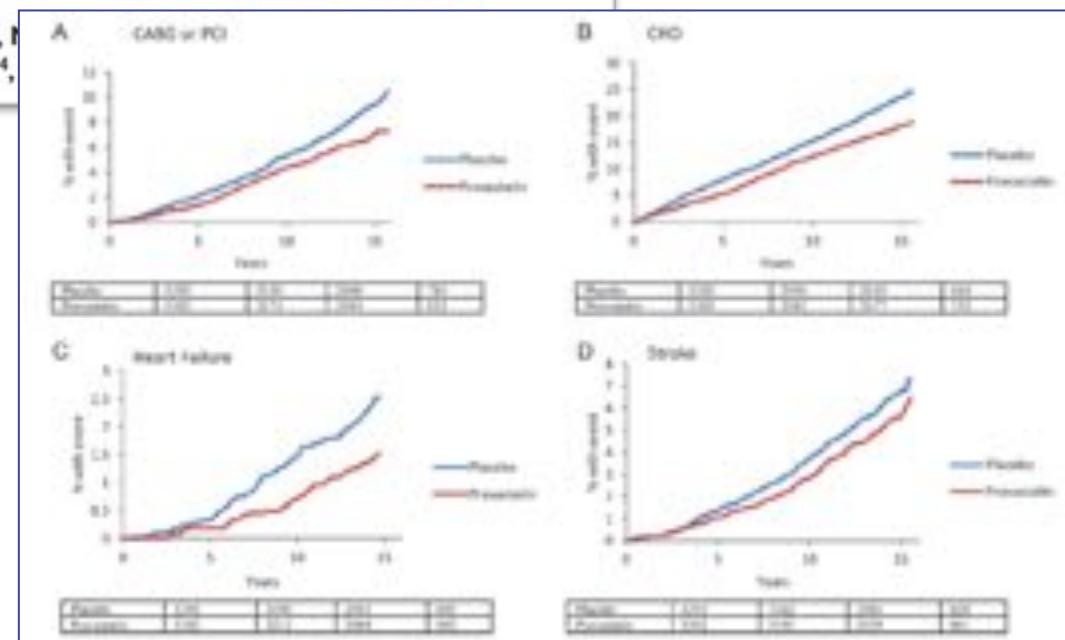


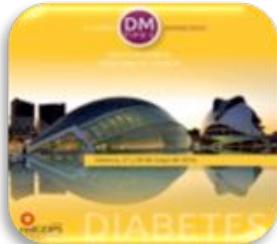


Estatinas y efecto legado

Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study

Alex McConnachie¹, Andrew Walker¹, Julie Peacock³, Christopher J. Packard⁴,



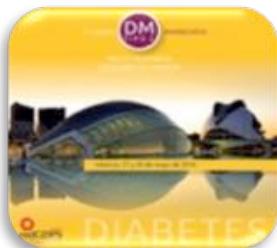


PREGUNTA

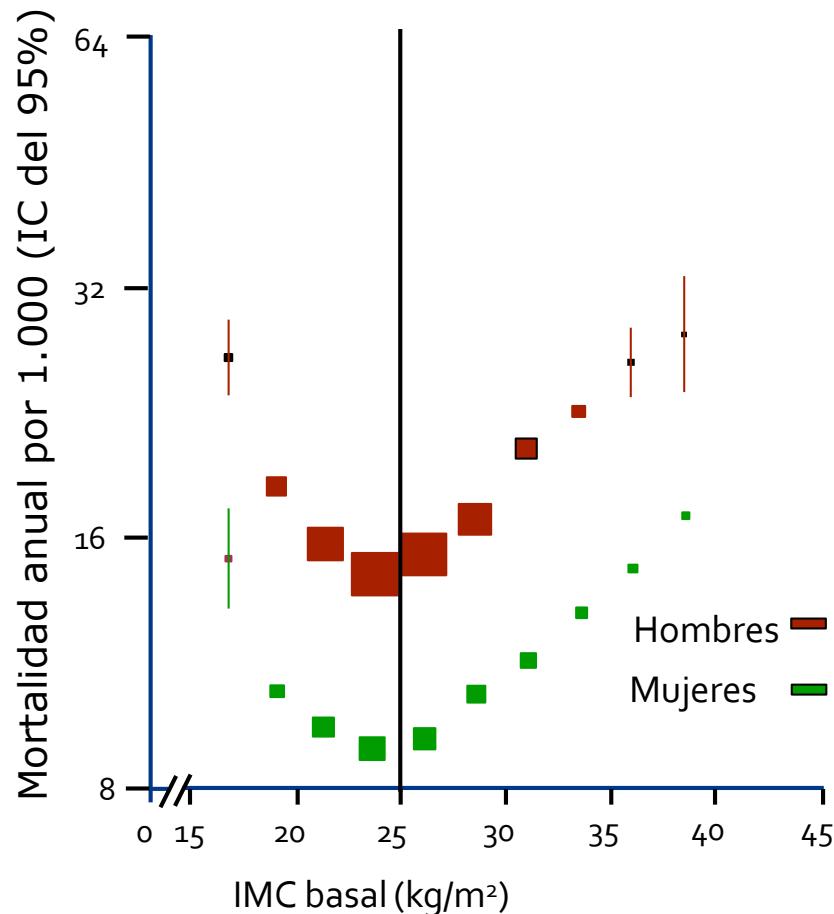
En relación a su sobrepeso...

IMC: 29,6 Kg/m² - P abd: 112 cm.

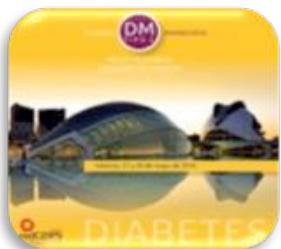
1. Su abordaje constituye una prioridad, toda vez que su reducción se asocia a una menor mortalidad.
2. El objetivo es reducirlo al menos un 10%
3. El objetivo es reducirlo al menos un 5%... o un 7%
4. Sólo se obtienen beneficios si se logra un IMC <25 Kg/m²



Peso corporal y mortalidad



- La mortalidad es mínima en presencia de un intervalo de IMC de 22,5 a 25 kg/m².
- Cada incremento en cinco unidades del IMC se asocia a una mortalidad por todas las causas superior al 30%.



Peso corporal y mortalidad

The Association Between Body Mass Index and All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A 5.5-Year Prospective Analysis

A 5.5-Year Prospective Analysis
Jung-Fu Kao, MD; Yi-Ting Hsieh, MD; J-Chick Man, MD; Shi-Dow Lin, MD; Shih-Tz Tsai, MD,
and Ming-Chia Hatch, MD, PhD

Abstract In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), previous studies have reported an inverse association between all-cause mortality and body mass index (BMI). However, data on the association between body mass index and all-cause mortality among Asian patients are limited, especially in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). We investigated the association between BMI and all-cause mortality in Taiwanese patients with T2DM to confirm the optimal body weight for health.

We conducted a longitudinal cohort study of 2081 T2DM patients with a mean follow-up period of 46.7 ± 7.2 months. Using Cox regression models, BMI was related to the risk of all-cause mortality after adjusting all confounding factors. BMI < 22.5 kg/m² had a decreased survival probability compared with those with a significantly increased survival probability compared with those with BMI > 25.5 kg/m² (HR, 17.3–30 kg/m²; hazard ratio 1.00, HRs 21.5 vs 25.5 kg/m²; HRs 17.3–30 kg/m²; hazard ratio 1.00, $P < .001$, HRs 20.0–25 kg/m²; hazard ratio 1.00, $P = .03$, we did not find any significant difference between the hazard ratios for BMI > 25.5 kg/m² and BMI > 30 kg/m²; hazard ratio, 2.03, $P = .001$, $P < .001$). This U-shaped association remained when we accounted for sex, age, smoking, and family function.

Our study found a U-shaped relationship between all-cause mortality and BMI in Asian patients with T2DM; conception of low sex, smoking, and family function, BMI < 22.5 kg/m² should be regarded as a potentially important target in the weight management of T2DM. (Medicine 2015;94:e1398).

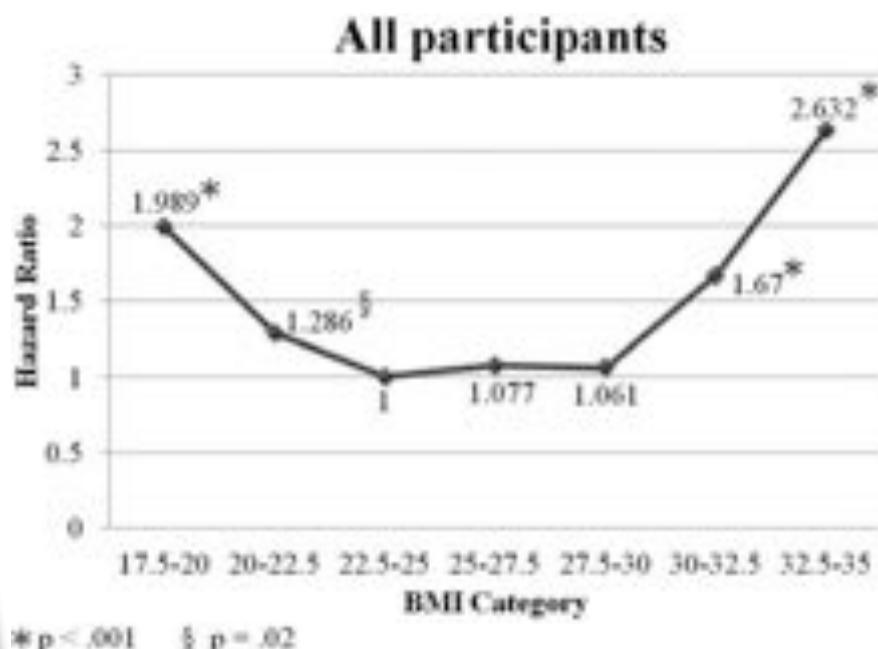
Author Information: From the Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Chang Gung Christian Hospital, Taoyuan, Taiwan (J.-F.K., S.-D.L., M.-C.H.); Department of Internal Medicine, Chang Gung University Hospital, Taoyuan (Y.-T.H., J.-C.M.); Department of Internal Medicine, Chang Gung University Hospital-Taipei (S.-D.L.); Department of Internal Medicine, Chang Gung University Hospital-Taipei, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan (S.-D.L.); Department of Internal Medicine, Chang Gung Christian Hospital, Taoyuan, Taiwan (M.-C.H.). Correspondence: Y.-T. Hsieh, Department of Internal Medicine, Chang Gung Christian Hospital, 259, Jhongjheng Rd., Jhongjheng Dist., Taoyuan 333, Taiwan (e-mail: yihsieh@chgu.org.tw). © 2015 American Journal of Medicine Publishing Company, Inc. All rights reserved.
This article is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided it is properly cited. The work must not be changed in any way or sold commercially.
DOI: 10.1089/med.2015.00008
ISSN: 1545-9210

Medicine • Volume 94, Number 34, August 2015

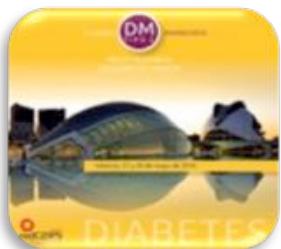
Abbreviations: AIC = glycosylated hemoglobin; ACR = albuminuria-to-creatinine ratio; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CVD = chronic vascular disease; CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; SBP = systolic blood pressure; SBP₉₀ = systolic blood pressure at 90 mm Hg; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TDF = Taiwan Diabetes Follow-up Study; HR = hazard ratio; ICD = International Classification of Diseases; IDCC = Japan Diabetes Complication Study; JDCD = Japanese Diabetes Complication Study; TDF-ICD = Taiwan Diabetes Follow-up Database; WHO = World Health Organization; OR = odds ratio; HR = hazard ratio; WHO = World Health Organization.

INTRODUCTION

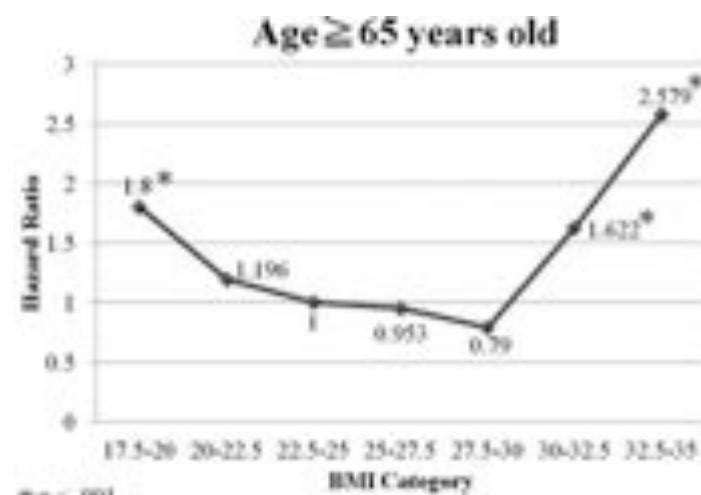
Obesity is associated with a variety of cardiovascular diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension, hyperlipidemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease (CVD),¹ all of which contribute to increased mortality.² In addition, in a series of epidemiologic surveys, most of the obese patients in the United States and Europe have been found to have a higher risk of cardiovascular disease and mortality if they are overweight or obese.³ The World Health Organization (WHO) has recommended classification of body weight based on body mass index (BMI).⁴ In 2004, WHO recommended a new classification system, the so-called "revised (WHO) BMI classification," as a proxy for childhood and human adult WHO BMI classification.⁵ However, the prevalence and incidence of metabolic diseases vary among ethnic groups, particularly in Asians who have been found to have a higher rate than whites with similar BMIs.^{6–8} Many factors, including belonging to particular cultural and ethnogeographic regions, degree of urbanization, and social and economic conditions, have contributed to differences in metabolic disease rates with BMI in Asian countries.⁹ As a result, different optimal BMI points for BMIs have been proposed in different Asian countries.¹⁰ Most individuals with T2DM are also obese, and the 2 main problems have both been associated with increased mortality and morbidity.¹¹ However, a large number of studies of obesity in the elderly population have noted what has come to be known as the "reverse paradox," which refers to the phenomenon in which some CVD patients have a better prognosis than leaner patients.¹² Recently, whether a U-shaped curve exists in T2DM is presently under investigation.¹³ The paradox has put weight reduction recommendations in daily clinical practice to doubt, especially for those with cardiovascular diseases. These are still awaiting data on the phenomenon in diabetic patients.¹⁴



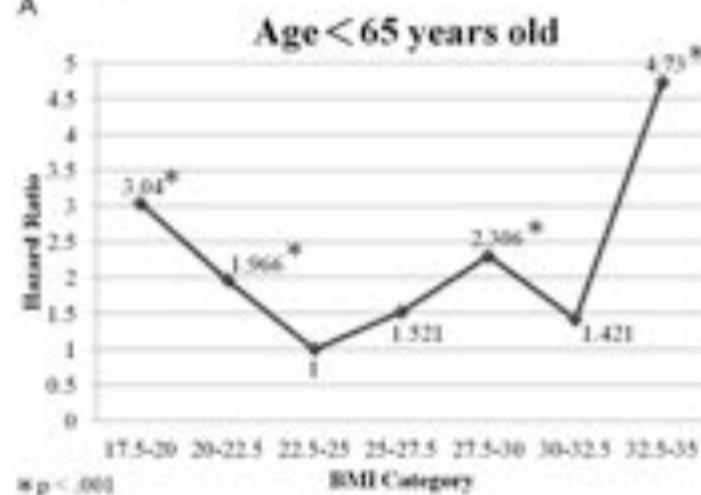
* p < .001 § p = .02



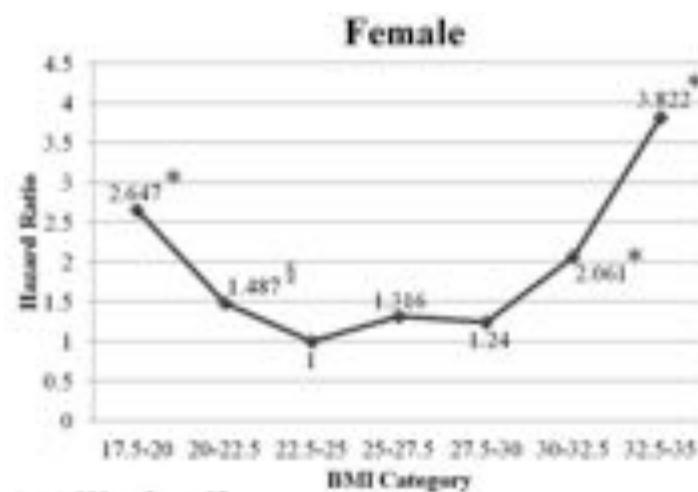
Peso corporal y mortalidad



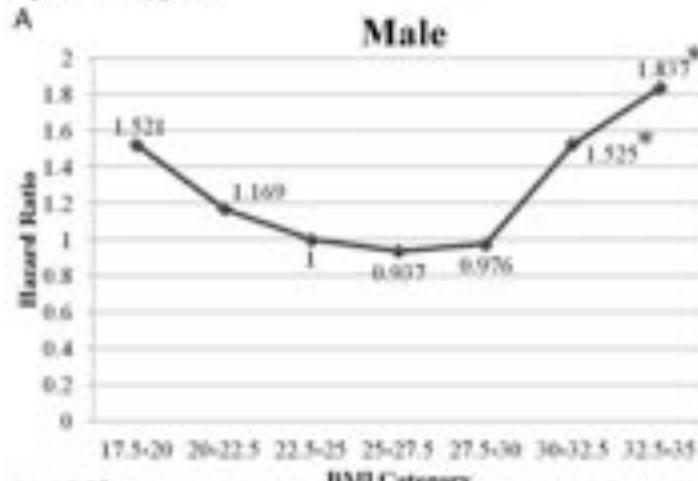
A



B



A



B



Peso corporal y mortalidad

Body Mass Index and the Risk of All-Cause Mortality Among Patients with Type 2 Diabetes

Body Mass Index and the Risk of All-Cause Mortality Among Patients with Type 2 Diabetes

Wenhuo Zhao, MD, PhD^{1,2}; Peter T. Katzmarzyk, PhD¹; Ronald Horowitz, PhD¹; Yujia Wang, PhD^{1,3}; Weiguo Li, MD, MSc¹; Joanne Johnson, MD^{1,4}; Steven B. Heymsfield, MD¹; William T. Cefalo, MD¹; Donna H. Ryan, MD¹; and Gang Hu, MD, PhD¹
¹Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA
²China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China
³Tianjin Women's and Children's Health Center, Tianjin, China
⁴LSU Health Baton Rouge, Baton Rouge, LA

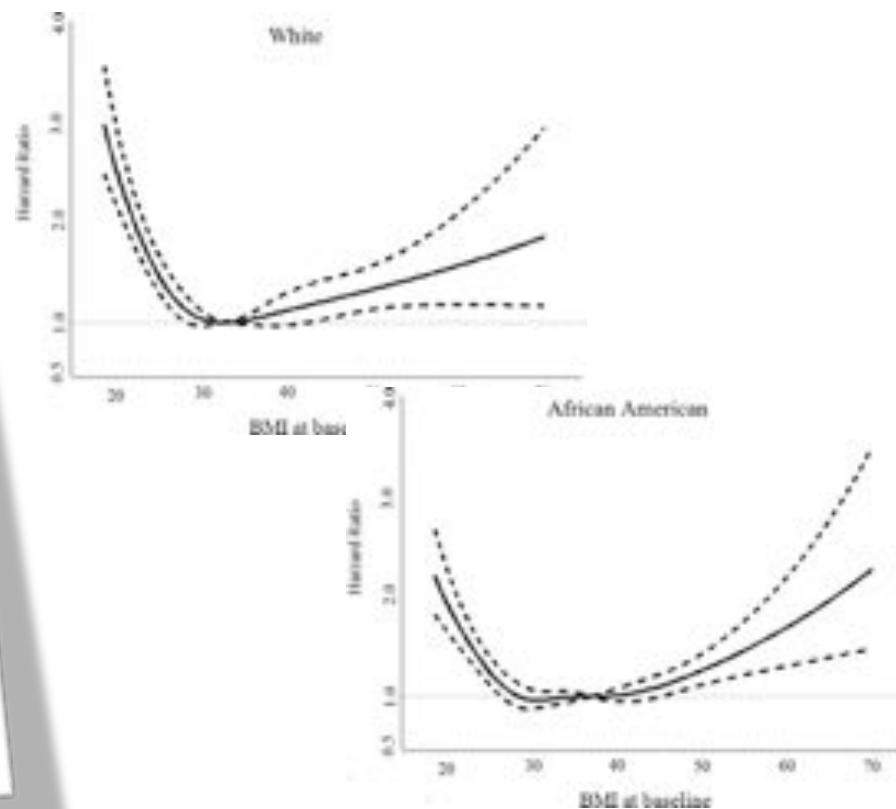
Abstract

Background—Several prospective studies have evaluated the association between body mass index (BMI) and death risk among patients with diabetes; however, the results have been inconsistent.

Methods and Results—We performed a prospective cohort study of 19,478 African American and 15,334 white patients with type 2 diabetes. Cox proportional hazards regression models were used to estimate the association of different levels of BMI stratification with all-cause mortality. During a mean follow-up of 8.7 years, 4,042 deaths were identified. The multivariable-adjusted association with BMI levels (≤ 18.5 , 18.5 – 22.9 , 23 – 24.9 , 25 – 29.9 , ≥ 30 kg/m²) for all-cause mortality and ≥ 40 kg/m²) at baseline were 2.12 (95% confidence interval [CI] 1.40–2.49), 1.74 (1.44–2.07), 1.23 (1.08–1.48), 1.06, 1.19 (1.03–1.38), and 1.23 (1.03–1.43) for African Americans, and 1.70 (1.47–2.04), 1.51 (1.27–1.85), 1.07 (0.84–1.31), 1.06, 1.07 (0.93–1.23), and 1.20 (1.05–1.38) for whites, respectively. When stratified by age, smoking status, patient types or use of anti-diabetic drugs, a U-shaped association was still present. When BMI was included in the Cox model as a time-dependent variable, the U-shaped association of BMI with all-cause mortality risk did not change.

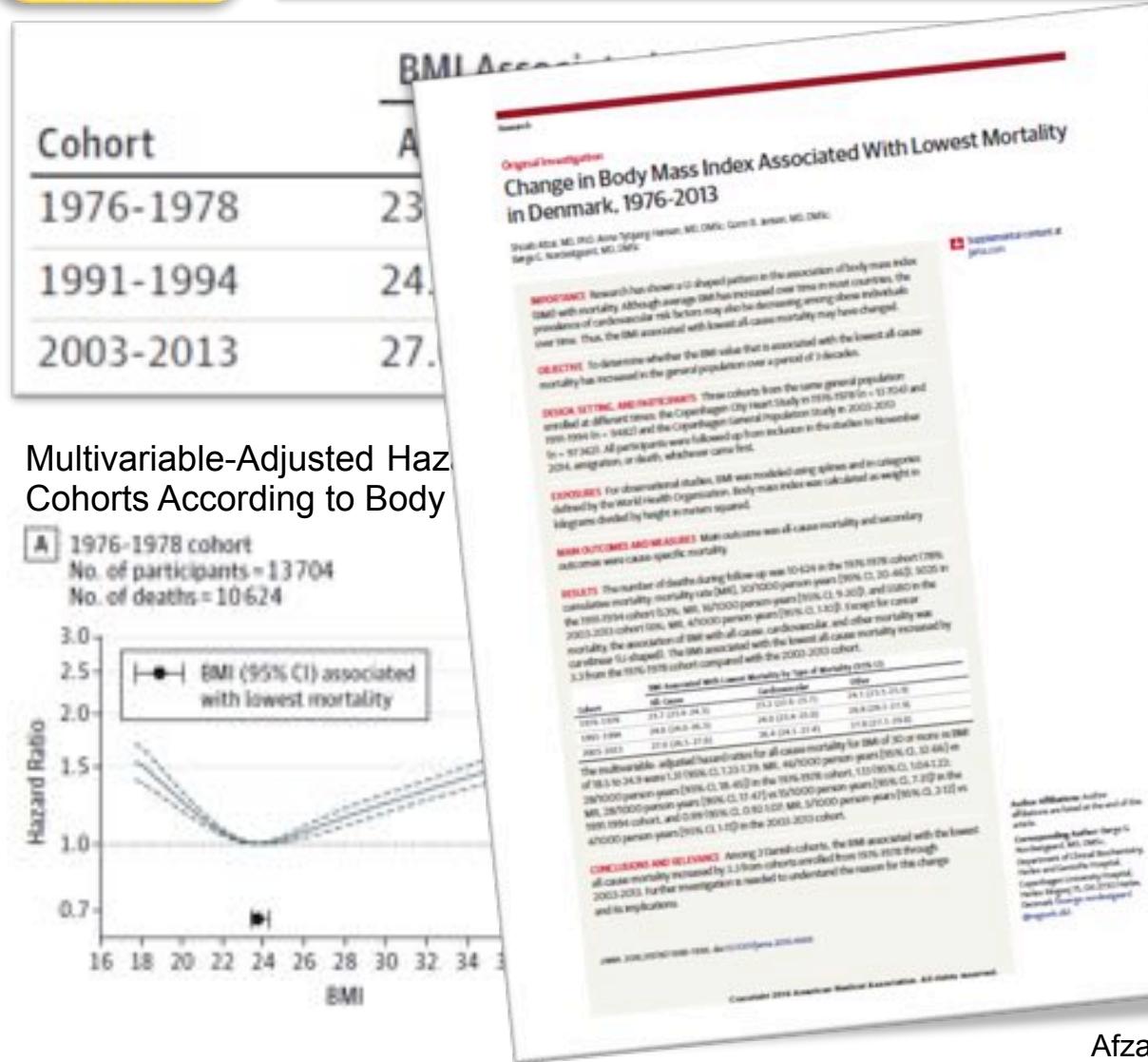
Conclusions—The current study indicated a U-shaped association of BMI with all-cause mortality risk among African American and white patients with type 2 diabetes. A significantly increased risk of all-cause mortality was observed among African Americans with $BMI \geq 30$ kg/m² and $BMI \geq 35$ kg/m², and among whites with $BMI \geq 25$ kg/m² and $BMI \geq 40$ kg/m² compared with patients with $BMI \geq 30$ – 34.9 kg/m².

Correspondence: Gang Hu, MD, PhD, Chronic Disease Epidemiology Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, 640 duBois Road, Baton Rouge, LA 70803, Phone: 225-763-3050, Fax: 225-763-3050, gang.hu@lsuhsc.edu
Received June 26, 2014; accepted August 20, 2014.





Peso corporal y mortalidad



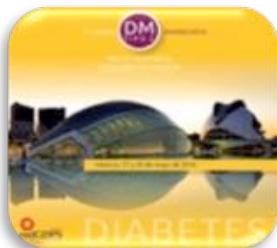
	Mortality Rate per 1000 Person-Years	Rate of Mortality (95% CI)
1976-1978 cohort	24.1 (23.5-25.9)	24.1 (23.5-25.9)
1991-1994 cohort	26.8 (26.1-27.9)	26.8 (26.1-27.9)
2003-2013 cohort	27.8 (27.1-29.6)	27.8 (27.1-29.6)

1976-1978, 1991-1994, and 2003-2013

2003-2013 cohort
No. of participants = 97 362
No. of deaths = 5580

Hazard Ratio

BMI



¿existe el obeso metabólicamente sano?

Metabolically Healthy Obese

vs

Metabolically Abnormal Obese



Adipose-tissue metabolism?

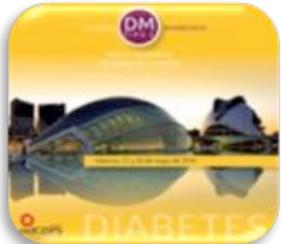


Muscle characteristics?

Gene expression?

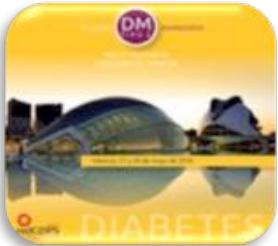
- High fat mass
- High insulin sensitivity
- Low ectopic fat
- Low triglycerides
- Low inflammation
- High HDL-cholesterol
- Low intima-media thickness
- High adiponectin
- Low ApoB

- High fat mass
- Low insulin sensitivity
- High ectopic fat
- High triglycerides
- High inflammation
- Low HDL-cholesterol
- High intima-media thickness
- Low adiponectin
- High ApoB



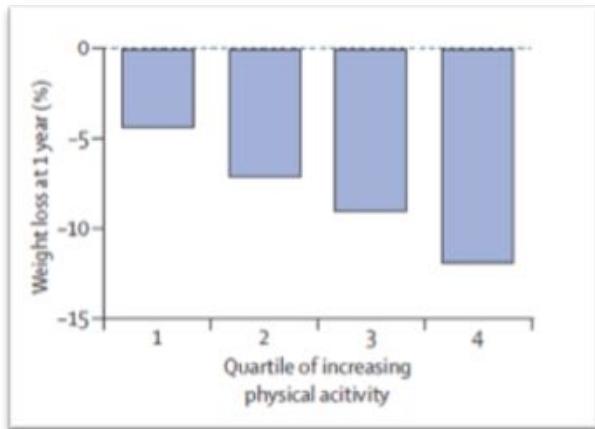
Obesidad y DM

1. Aumenta el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares
2. Aumenta la tasa de mortalidad precoz. Menor esperanza de vida
3. Aumenta el riesgo de distintos tipos de cáncer (sólidos)
4. Disminuye la calidad de vida
5. Se asocia a una menor adherencia terapéutica
6. Dificulta el control metabólico de la DM
7. Limita el arsenal terapéutico-farmacológico

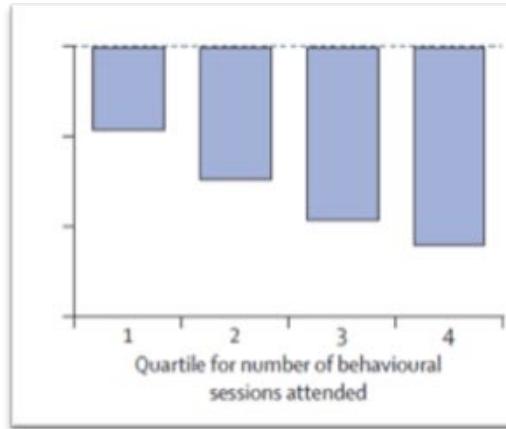


Intervención en estilos de vida: Look AHEAD

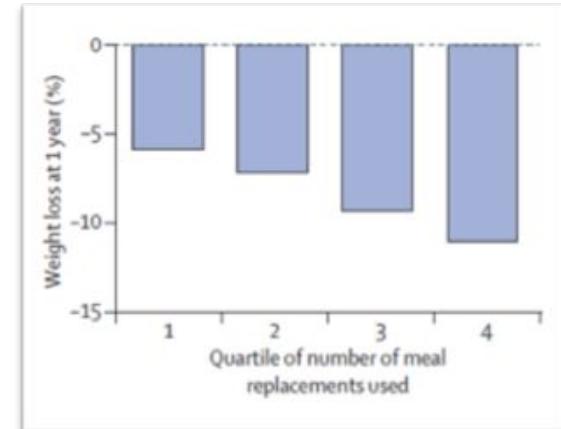
Physical activity



Behaviour sessions



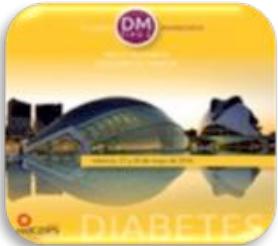
Meal replacements



Look AHEAD study

Lancet 2016; 387: 1947–56
Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study.

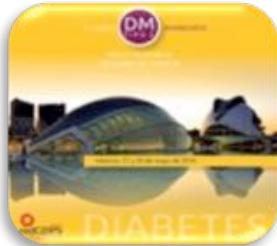
Obesity (Silver Spring) 2014; 22: 5–13.
Unick JL, Neiberg RH, Hogan PE, et al, and the Look AHEAD Research Group. Weight change in the first 2 months of a lifestyle intervention predicts weight changes 8 years later.
Obesity (Silver Spring) 2015; 23: 1353–56.



Intervención en estilos de vida: Look AHEAD

Resultados Look-AHEAD (grupo de terapia intensiva):

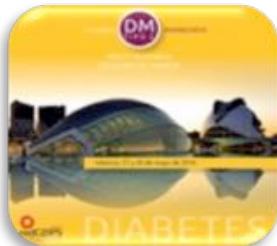
1. Media de pérdida de peso a los 8 años: 4.7% (respecto al peso basal)
2. El 50% de los participantes redujo $\geq 5\%$ de su peso inicial a los 8 años
3. El 27% de los participantes redujo $\geq 10\%$ de su peso inicial a los 8 años
4. **Menor medicación hipoglucemiente, antihipertensiva e hipolipemiante**
5. **Mejoras en capacidad funcional, condición física y sexual y calidad de vida**
6. **No reducción de eventos en variables clínicas: IAM, Ictus, Mortalidad CV, Mortalidad global**



Intervención estilos de vida: sobrepeso-obesidad

Aspectos dietéticos a destacar.... (ADA 2016)

1. Programa que logre una reducción energética de unas 500-750 Kcal/día:
 - Dieta de 1.200 - 1.500 Kcal/día en mujeres
 - Dieta de 1.500 - 1.800 Kcal/día en hombres
2. Se obtienen beneficios sustanciales con reducciones de peso tan pequeñas como del 5%, siendo óptimo $\geq 7\%$
3. No importa el tipo de alimento que se restrinja (grasas, hidratos, proteínas)
4. Dieta adaptada a las preferencias y estatus de la persona
5. Programa estructurado

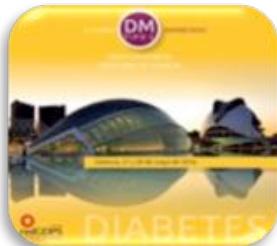


Sobrepeso-Obesidad y DM: tratamiento según IMC

Tratamiento para el sobrepeso y obesidad en pacientes con DM2 (ADA 2016)

Treatment	BMI category (kg/m^2)				
	23.0* or 25.0–26.9	27.0–29.9	30.0–34.9	35.0–39.9	≥ 40
Diet, physical activity, and behavioral therapy	+	+	+	+	+
Pharmacotherapy		+	+	+	+
Bariatric surgery				+	+

†Treatment may be indicated for selected motivated patients.
*Cutoff points for Asian American individuals.



Cirugía Metabólica en DM

Diabetes Care Volume 39, June 2016

861



Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations

Diabetes Care 2016;39:861–877 | DOI: 10.2337/dc16-0236



Francesco Rubino,¹ David M. Nathan,²
Robert H. Eckel,³ Philip R. Schauer,⁴
K. George M.M. Alberti,⁵ Paul Z. Zimmet,⁶
Stefano Del Prat,⁷
Shaukat M. Sadiq,⁸
William H. Herman,⁹
Stephanie A. Amatrudo,¹⁰
Gaspar Taranger,¹¹
and David E. Cummings¹²
on behalf of the Diabetes-Surgery Study Group Research Committee of the 2nd Diabetes Surgery Consensus Statement



A multidisciplinary group of 48 international clinicians/scholars (75% nonsurgeons), including representatives of leading diabetes organizations, participated in DSS-II.

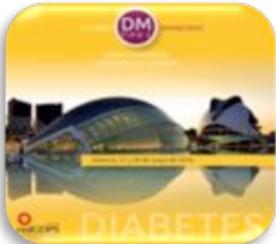
Spanish Society for Bariatric and Metabolic Surgery (SECO)

Spain

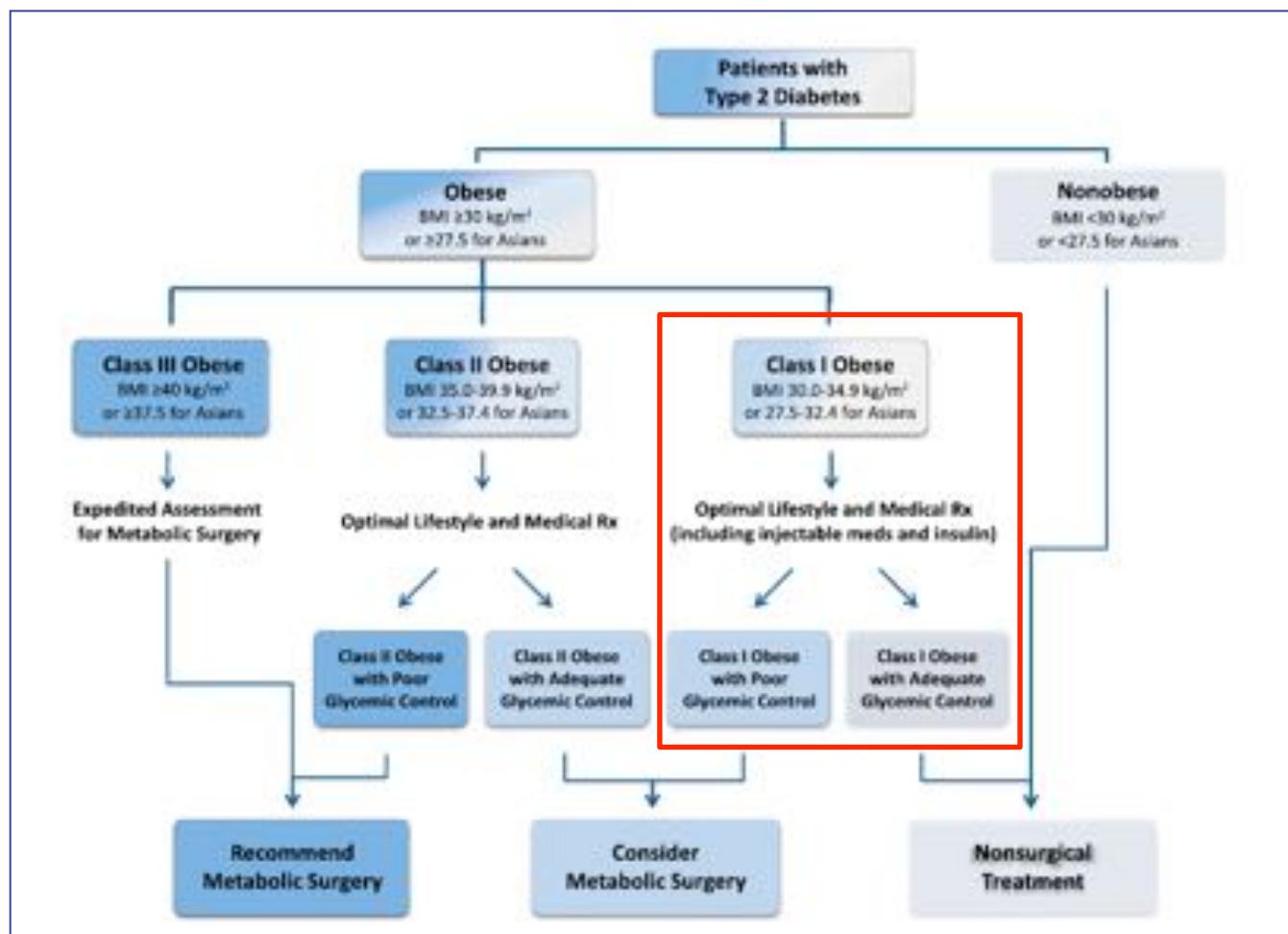
Spanish Society of Diabetes (SED)

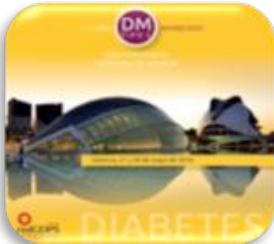
Spain

Rubino F. y cols. Diabetes Care 2016;39:861–877



Cirugía Metabólica en DM





Cirugía Metabólica en DM

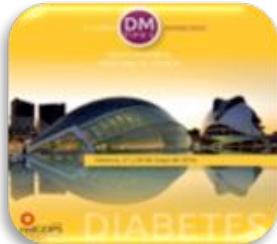
Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo-2



Joint Position Statement of the SEEN-SECO-SEEDO-SED Societies on
metabolic surgery for type 2 diabetes mellitus”

Aunque **no recomendamos de manera indiscriminada la cirugía metabólica en la DM2 con IMC entre 30 y 35 kg/m²**, debido a insuficientes datos a largo plazo sobre la reducción de la morbilidad cardiovascular y/o del efecto beneficioso sobre las complicaciones microvasculares, **se puede plantear su aplicación en ciertas situaciones .../...** consideramos que podrían ser candidatos a cirugía metabólica los pacientes con DM2 e IMC 30-35 kg/m² **que cumplan los siguientes requisitos:**

- (i) pacientes en los que se hayan descartado otras formas de diabetes diferentes de la DM2
- (ii) que muestren un deterioro progresivo del control glucémico ($HbA1c > 7,5\%$) a pesar del tratamiento convencional optimizado y en los que, especialmente, coexisten otras comorbilidades mayores no controladas adecuadamente (dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, apneas obstructivas del sueño) con el tratamiento habitual.



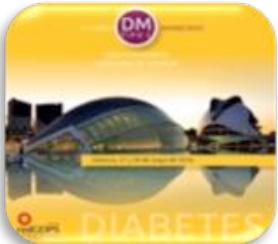
Escenario clínico

Principales problemas de salud identificados e intervención:

Educación Terapéutica Diabetológica / Intervención Estilos de Vida

1. RCV Alto → ¿ Antiagregación ? (AAS 100 mg/d) → No
 2. Hábito tabáquico activo → Intervención intensiva cambio conducta
 3. Hipertensión arterial no controlada → IECA (ramipril 10 mg/d)
 4. Diabetes mellitus Tipo 2 no controlada
 5. Dislipemia no controlada → Estatina (atorvastatina 20 mg/d)
 6. Sobre peso con P. abd. Alto
 7. Parcialmente activo
 8. Mala adherencia terapéutica (MHD)
- } → Intervención estilos de vida

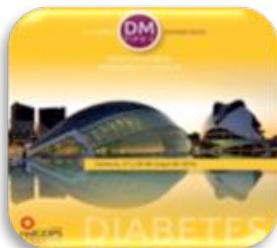
Educación Terapéutica Diabetológica / Intervención Estilos de Vida



Escenario clínico

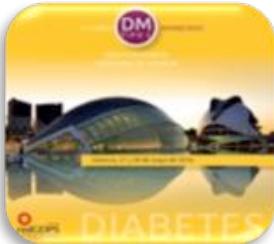
Principales problemas de salud identificados e intervención:

1. RCV Alto
2. Hábito tabáquico activo
3. Hipertensión arterial no controlada
- 4. Diabetes mellitus Tipo 2 no controlada**
5. Dislipemia no controlada
6. Sobre peso con P. abd. Alto
7. Parcialmente activo
8. Mala adherencia terapéutica (MHD)

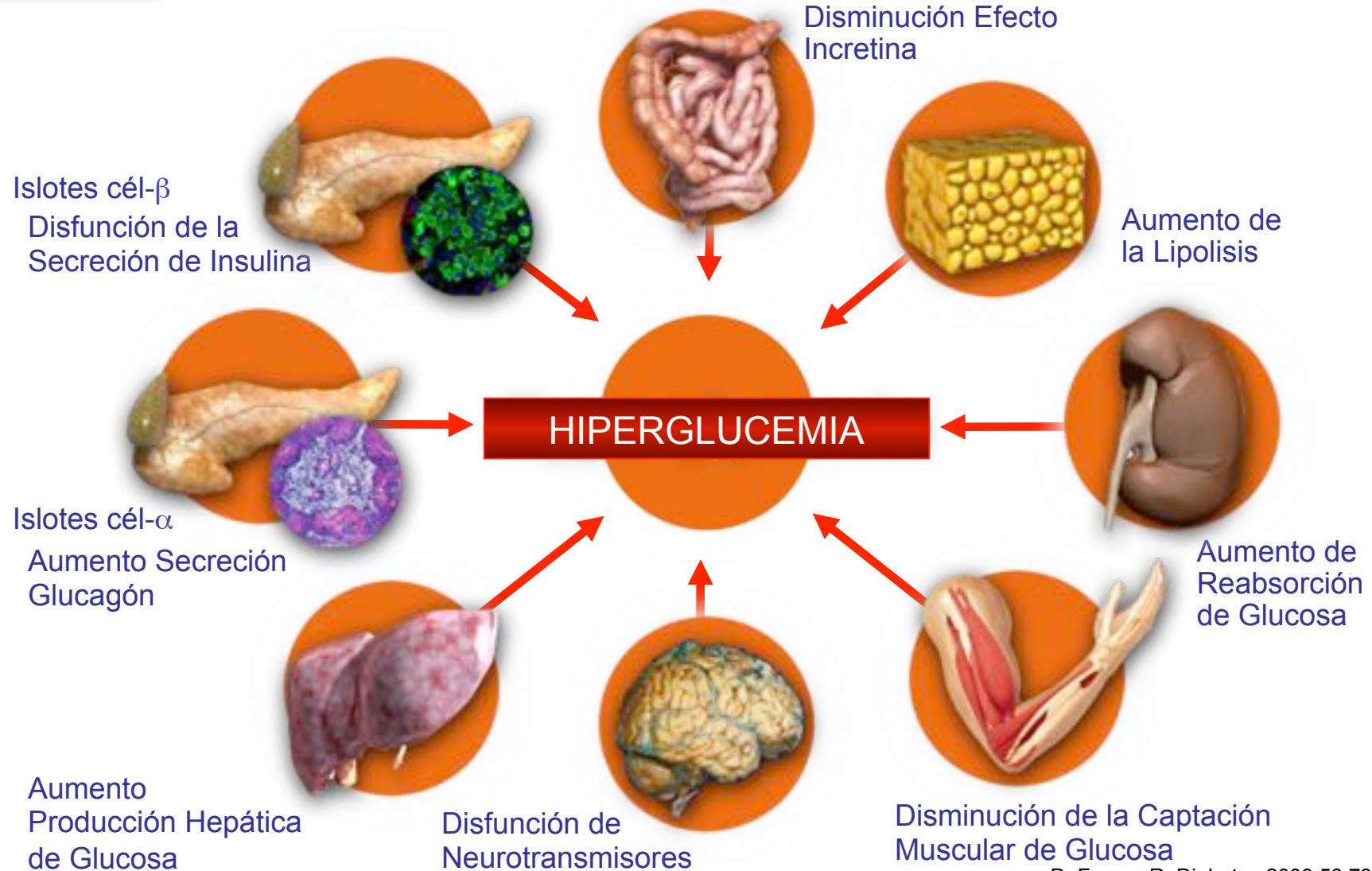


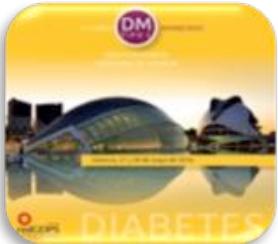
Diabetes, una enfermedad compleja





Diabetes, una enfermedad compleja



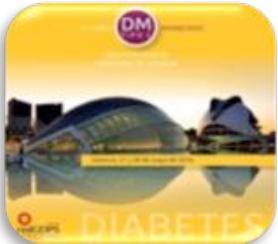


3^{er} Curso Avanzado DM2 – Médicos Senior Medicina de Familia

Abordaje terapéutico DMT2: nuevo paradigma

Abordaje terapéutico de la DM2

Escalonado → Fisiopatológico → Personalizado → De Precisión

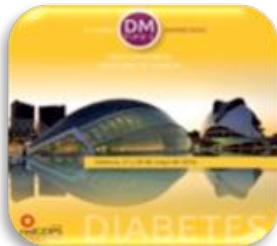


3^{er} Curso Avanzado DM2 – Médicos Senior Medicina de Familia

Abordaje terapéutico DMT2: nuevo paradigma

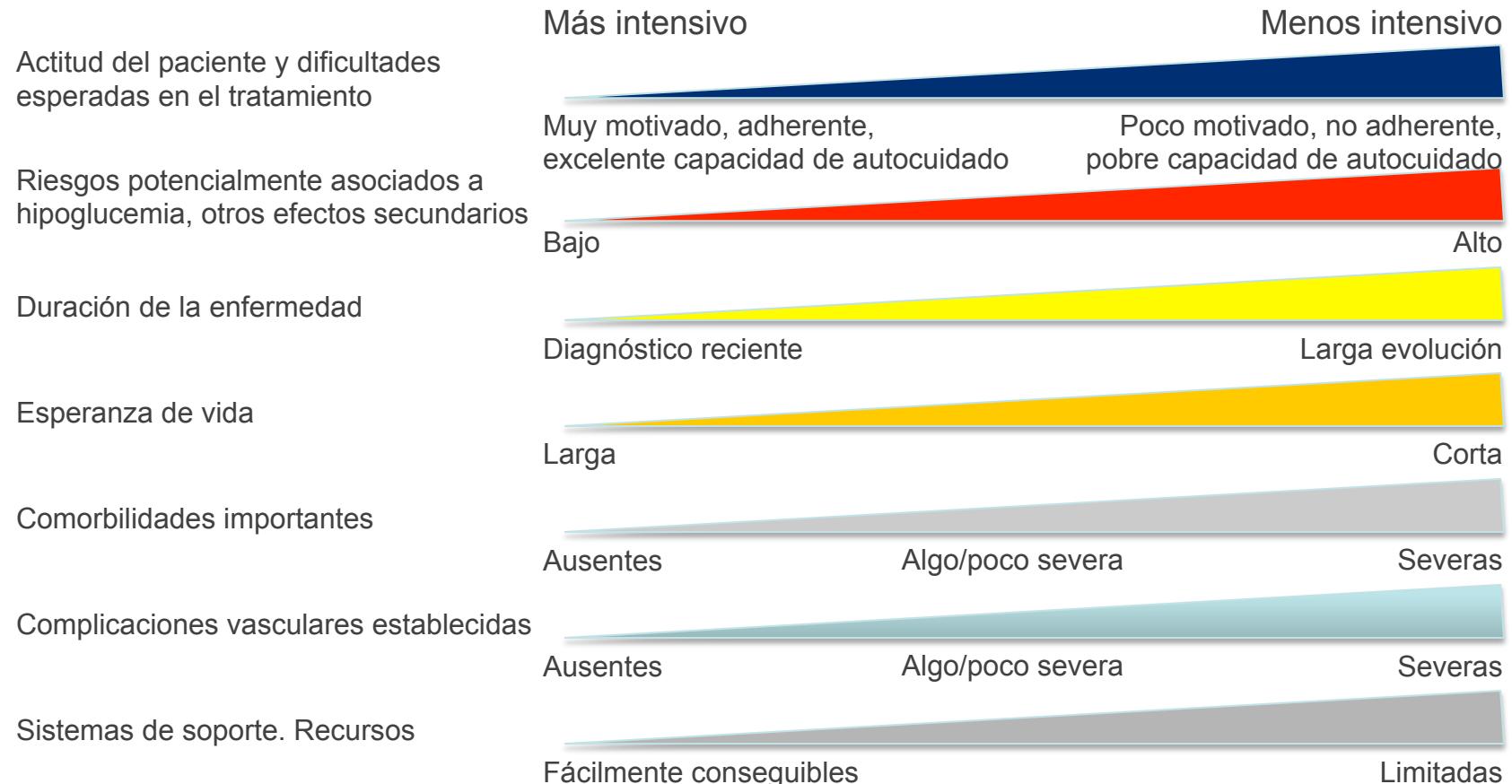
Abordaje terapéutico de la DM2

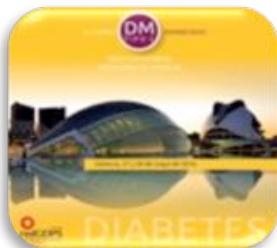
Escalonado → Fisiopatológico → **Personalizado** → De Precisión



Diabetes, una enfermedad muy personal

Según las guías actuales, el manejo de la hiperglucemia y los objetivos terapéuticos están marcados siguiendo un **enfoque centrado en el paciente**.

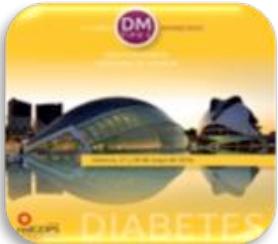




Diabetes, una enfermedad muy personal

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8,0%
	<15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%
66-75 años	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0%-8,0%
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5%**
>75 años		<8,5%**

* Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5% en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia. ** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

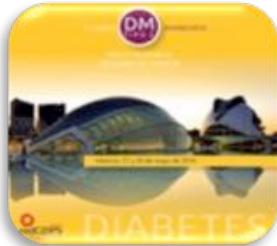


PREGUNTA

En relación a la elección de hipoglucemiantes...

(Edad: 57 años; DM2 de 6 años de evol; A1c 8,2%; Met 1700 mg/d)

1. La HTA constituye un factor clave a tener presente en la elección.
2. La obesidad es un factor a tener en cuenta, sin ser relevante según las guías/consensos/recomendaciones.



Diabetes, una enfermedad muy personal

“En la elección de los antidiabéticos deben de tenerse en cuenta el estado general de salud del paciente y las posibles comorbilidades. Este abordaje personalizado lo denominamos como el tratamiento de la diabetes ABCD(E)¹, el cual ha sido incorporado en la actualización de las recomendaciones de las guías de la American Diabetes Association²”:

A = Age

B = Body weight

C = Complications (microvascular and macrovascular)

D = Duration of diabetes

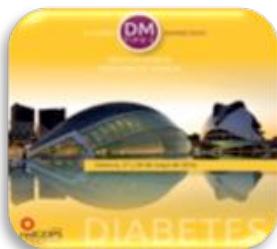
E = Life Expectancy

E = Expense

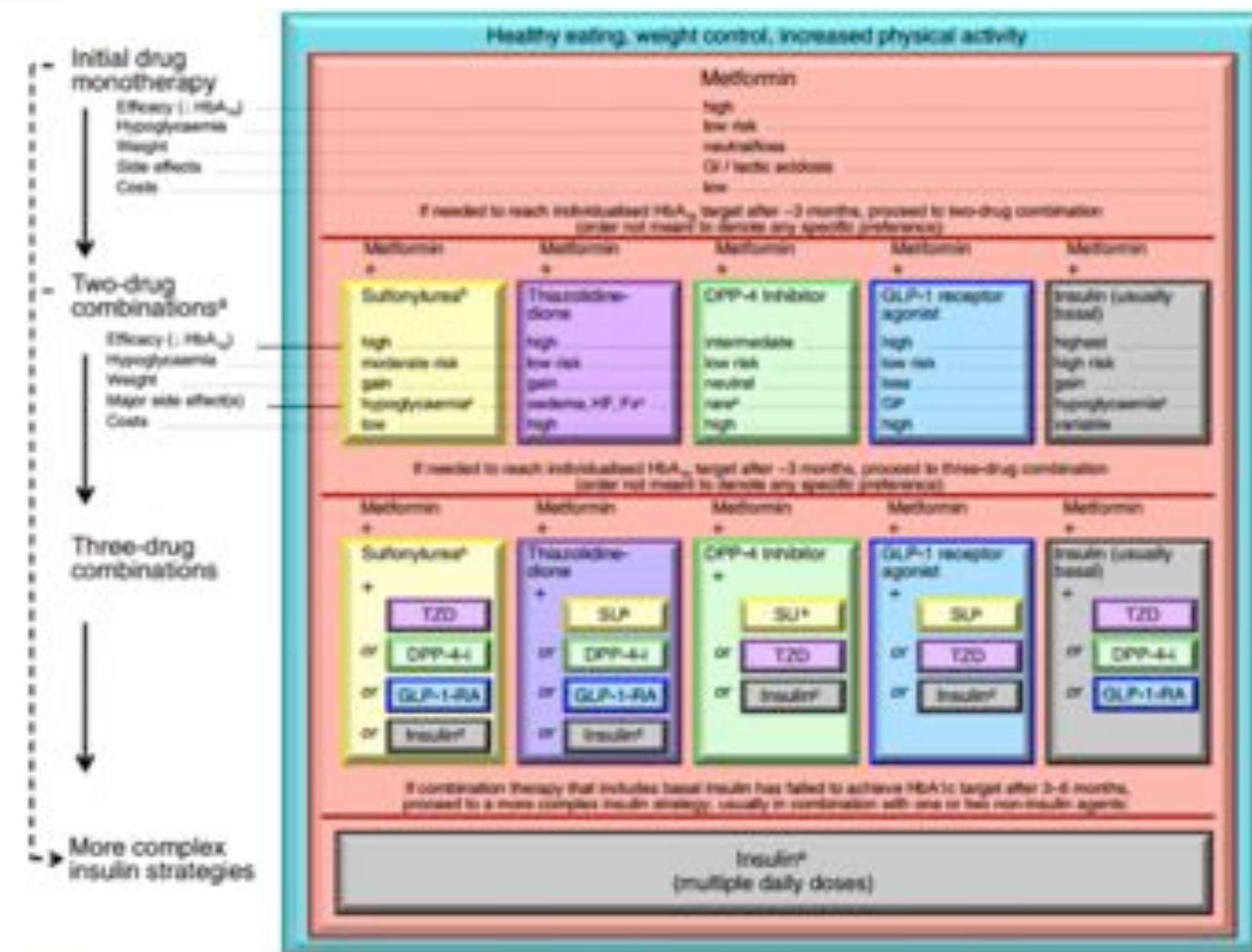
DeFronzo RA et al. Diabetes Care 2013;36 (Suppl 2):S127

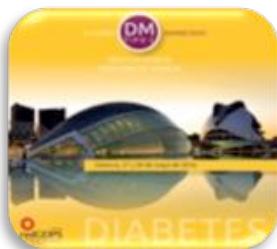
(1) Pozzilli P et al. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:239-244

(2) Inzucchi SE et al. Diabetes Care 2012;35:1364-1379



DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...



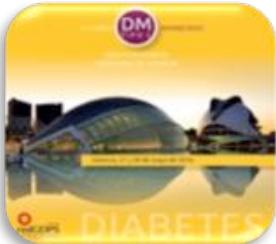


DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...



Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin					
	Efficacy (↓HbA1c)	Hypoglycemia	Weight	Side effects	Costs
Metformin *	high	low risk	neutral/loss	GI/lactic acidosis	low
SU	high	moderate risk	gain	hypoglycemia	low
TZD	high	low risk	gain	edema, HF, Tx	high
DPP-4	intermediate	low risk	neutral	rare	high
SGLT2	intermediate	low risk	loss	GU, dehydration	high
GLP-1 RA	high	low risk	loss	GI	high
insulin (basal)	highest	high risk	loss	hypoglycemia	variable
Metformin +					
SU +	TZD or	DPP-4 or	SGLT2	GLP-1 RA or	insulin
TZD +	SU or	DPP-4 or	SGLT2	GLP-1 RA or	insulin
DPP-4 +	SU or	TZD or	SGLT2	insulin	
SGLT2	SU or	TZD or	DPP-4	insulin	
GLP-1 RA +	SU or	TZD or	insulin		
insulin (basal) +	TZD or	DPP-4 or	SGLT2	GLP-1 RA	
Metformin + basal insulin + mealtime insulin or GLP-1 RA					

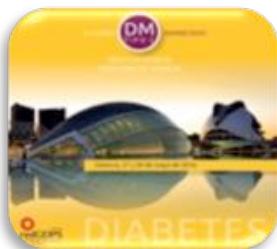


DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...

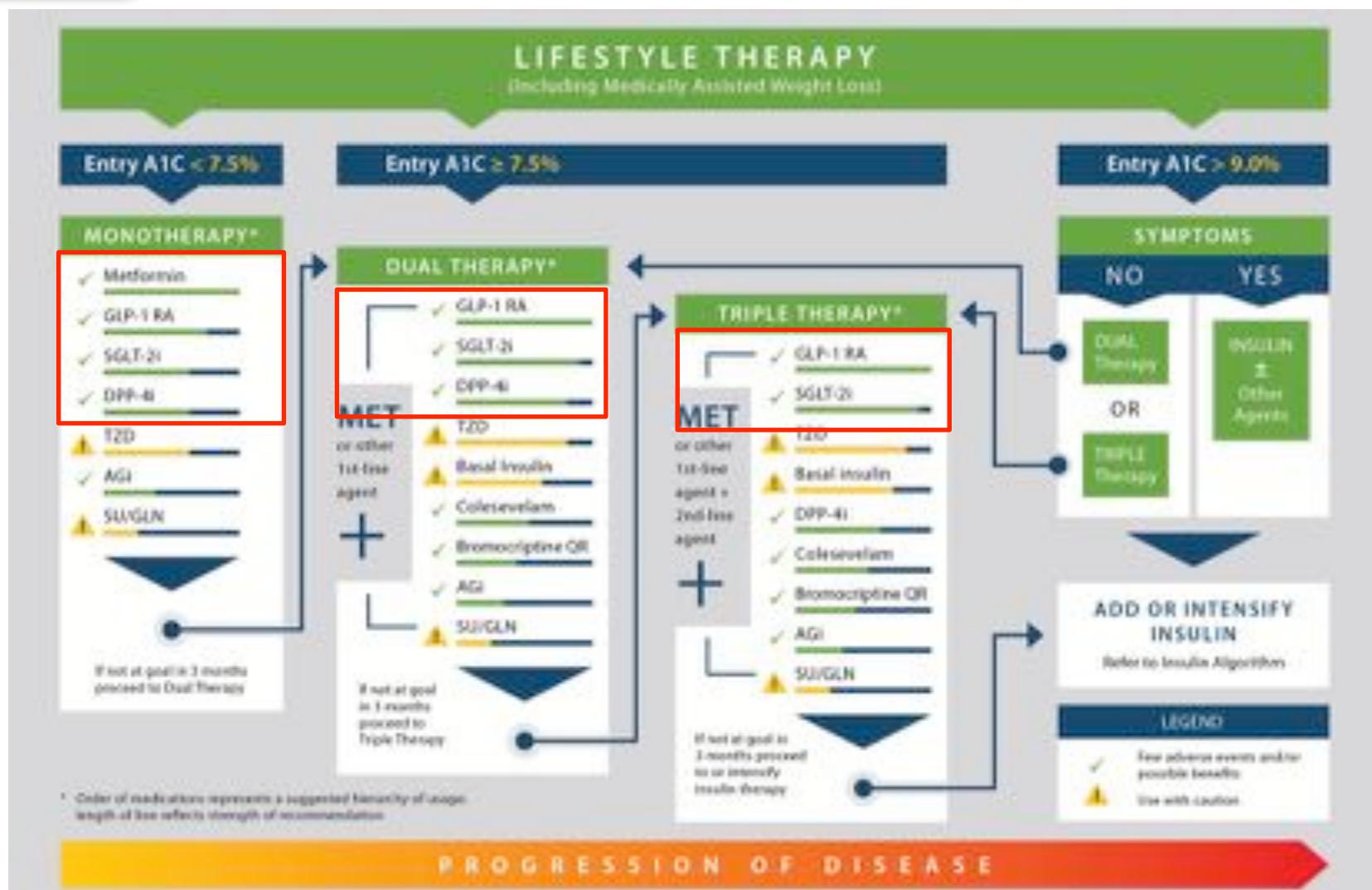
ADA 2016: Recomendaciones farmacoterapia

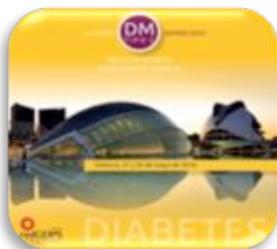
Al elegir un hipoglucemiente para el tratamiento de la diabetes en una persona con sobrepeso u obesidad, siempre se ha de considerar su efecto sobre el peso corporal.

Siempre que sea posible, se ha de reducir al mínimo los fármacos para las enfermedades coexistentes que están asociados con incremento de peso.



DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...

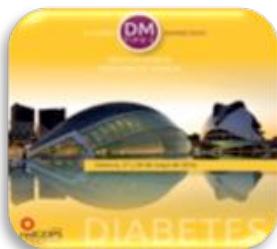




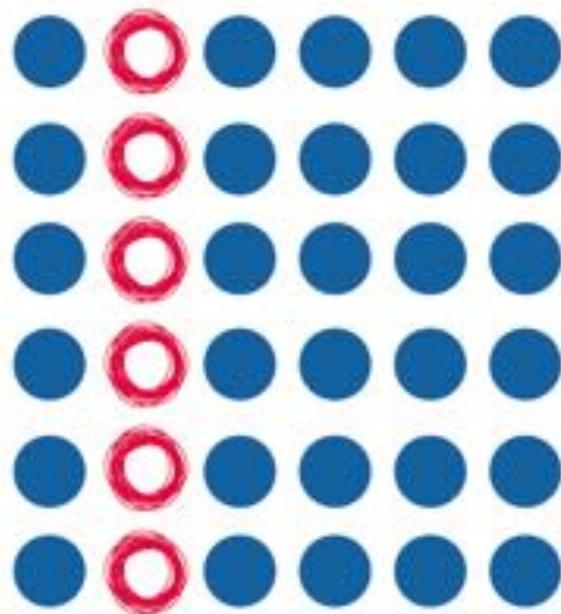
DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...

PRINCIPLES OF THE AACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM

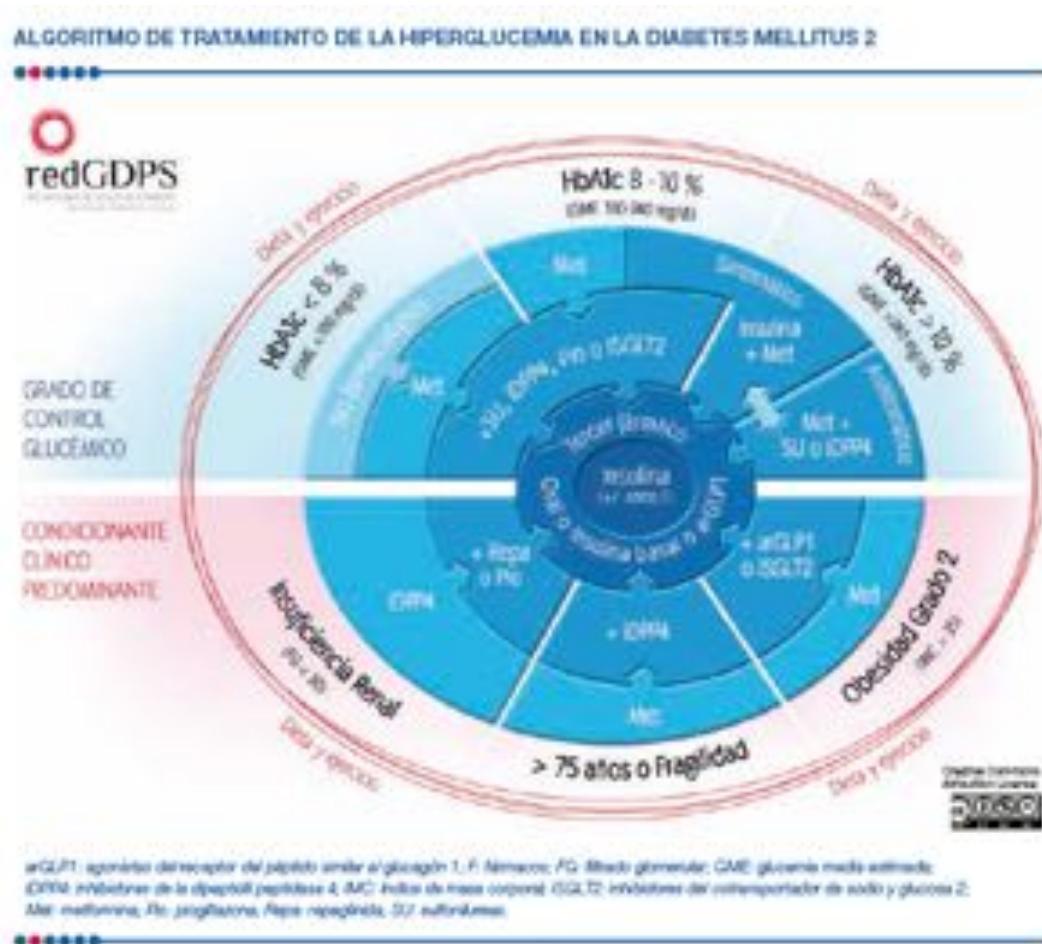
1.	Lifestyle therapy, including medically supervised weight loss, is key to managing type 2 diabetes.
2.	The A1C target must be individualized.
3.	Glycemic control targets include fasting and postprandial glucose.
4.	The choice of therapies must be individualized on basis of patient characteristics, impact of net cost to patient, formulary restrictions, personal preferences, etc.
5.	Minimizing risk of hypoglycemia is a priority.
6.	Minimizing risk of weight gain is a priority.
7.	Initial acquisition cost of medications is only a part of the total cost of care which includes monitoring requirements, risk of hypoglycemia, weight gain, safety, etc.
8.	This algorithm stratifies choice of therapies based on initial A1C.
9.	Combination therapy is usually required and should involve agents with complementary actions.
10.	Comprehensive management includes lipid and blood pressure therapies and related comorbidities.
11.	Therapy must be evaluated frequently until stable (e.g., every 3 months) and then less often.
12.	The therapeutic regimen should be as simple as possible to optimize adherence.
13.	This algorithm includes every FDA-approved class of medications for diabetes.

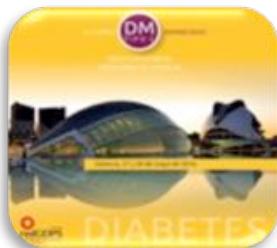


DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...



Recomendaciones
para el tratamiento de la
diabetes mellitus tipo 2:
control glucémico



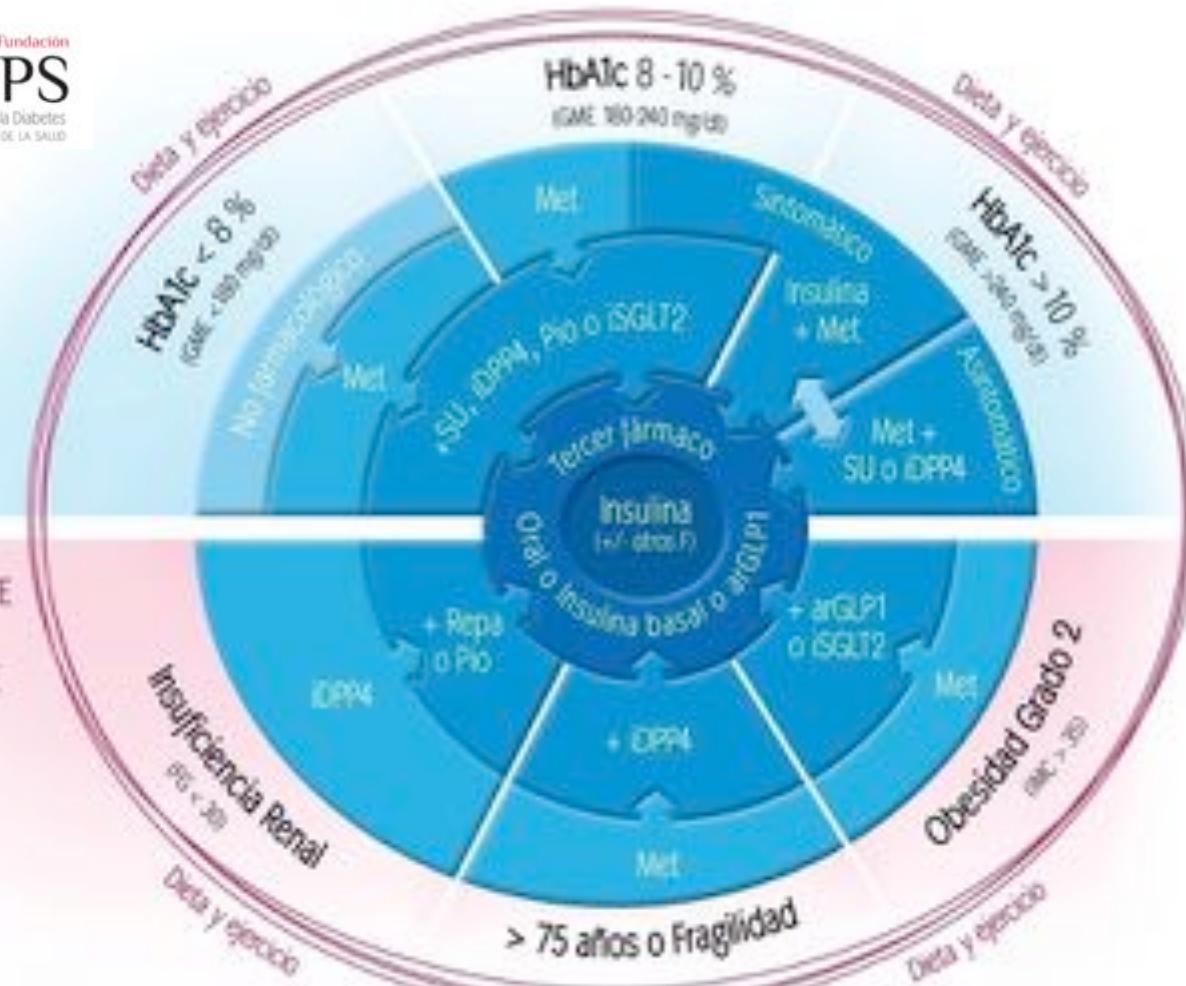


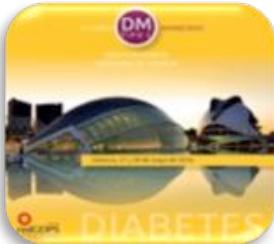
DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...



GRADO DE
CONTROL
GLUCÉMICO

CONDICIONANTE
CLÍNICO
PREDOMINANTE



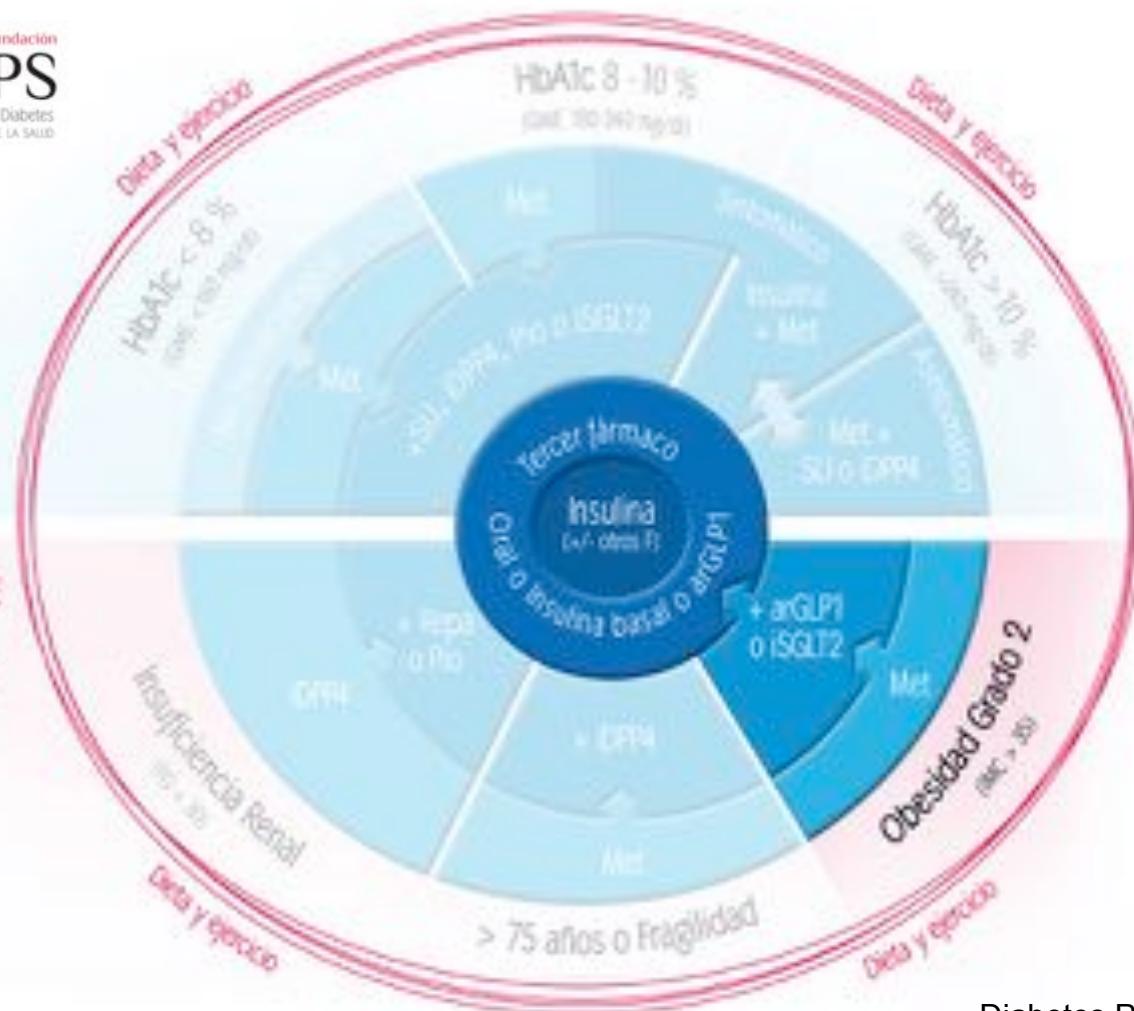


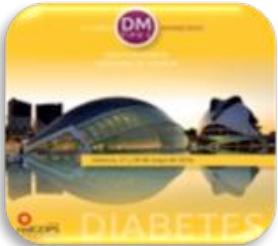
DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...



GRADO DE
CONTROL
GLUCÉMICO

CONDICIONANTE
CLÍNICO
PREDOMINANTE

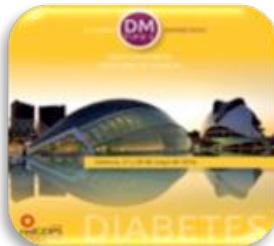




DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...

HIPOGLUCEMIANTES → OBJETIVO COMBINADO (HHP)

1. Reducir la **HbA1c**
2. Evitar riesgo de **Hipoglucemias**
3. Reducir/mantener el **Peso corporal**



DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...

**Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad.
Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN,
SEMERGEN y SEMFYC**

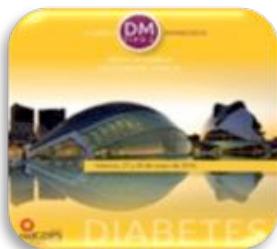
Tabla 1 Clasificación de fármacos antidiabéticos por sus efectos sobre el peso corporal

Aumentan peso	Neutros	Disminuyen peso
Insulina	Metformina	
Sulfonilureas/glinidas	Acarbosa	Análogos del GLP-1
Tiazolidinedionas	Inhibidores de la DPP-4	Inhibidores del SLGT2

DPP-4: dipeptidildipeptidasa 4; GLP1: péptido similar a glucagón tipo 1; SGLT2 cotransportador de la glucosa sodio-dependiente tipo.

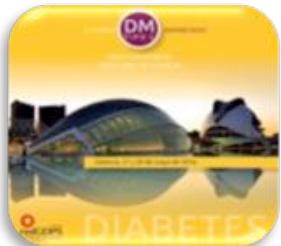
Varios fármacos hipoglucemiantes tienen como efecto secundario cambios en el peso corporal (tabla 1). La insulina incrementa el peso entre 1,8 y 6,6 kg, las sulfonilureas entre -0,3 y 4,0 kg, y las tiazolidinedionas entre 0,18 y 1,5 kg⁴⁰. Por el contrario, otros fármacos son prácticamente neutros, como los IDPP-4 (-0,7 a +0,6 kg, dependiendo del fármaco)^{41,42}, o incluso hacen perder peso⁴³ como la metformina (-2 kg en comparación con placebo)⁴⁴, los agonistas del GLP-1 (-2,9 kg comparado con placebo, antidiabéticos orales o insulina)⁴⁵ o los inhibidores del SLGT2 (-1,8 a -2,3 kg en comparación con placebo)⁴⁶.





Hipoglucemiantes asociados a incremento de peso

	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGI	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPOT	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL/ GU	Contra- indicated CKD Stage 5B, 4, 5	Excessive Not indicated GFR < 30	Not Effective with eGFR < 45 Genital Mycotic Infections	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin)	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	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
ASCVD	Benefit	Neutral	Possible Benefit			Neutral	?		Safe		
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
█ Few adverse events or possible benefits █ Use with caution █ Likelihood of adverse effects █ Uncertain effect											



DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...

ARTÍCULO ESPECIAL

Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC[☆]

R. Gómez Huelgas^{a,*}, F. Gómez Peralta^b, L. Carrillo Fernández^c, E. Galve^d,
F.F. Casanueva^e, M. Puig Domingo^f, J.J. Mediavilla Bravo^g, D. Orozco Beltrán^h,
J. Ena Muñoz^a, E. Menéndez Torre^b, S. Artola Menéndez^c, P. Mazón Ramos^d,
S. Monereo Megias^e, A. Caixas Pedrágos^f, F. López Simarro^g y F. Álvarez Guisasola^h, en
nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso «Hacia un manejo integral
del paciente con diabetes y obesidad»

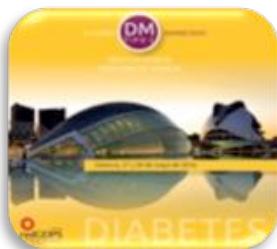
^a Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), ^b Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS), ^c Sociedad Española de Cardiología (SEC), ^d Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), ^e Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), ^f Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y ^g Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC).

* Autor para correspondencia.

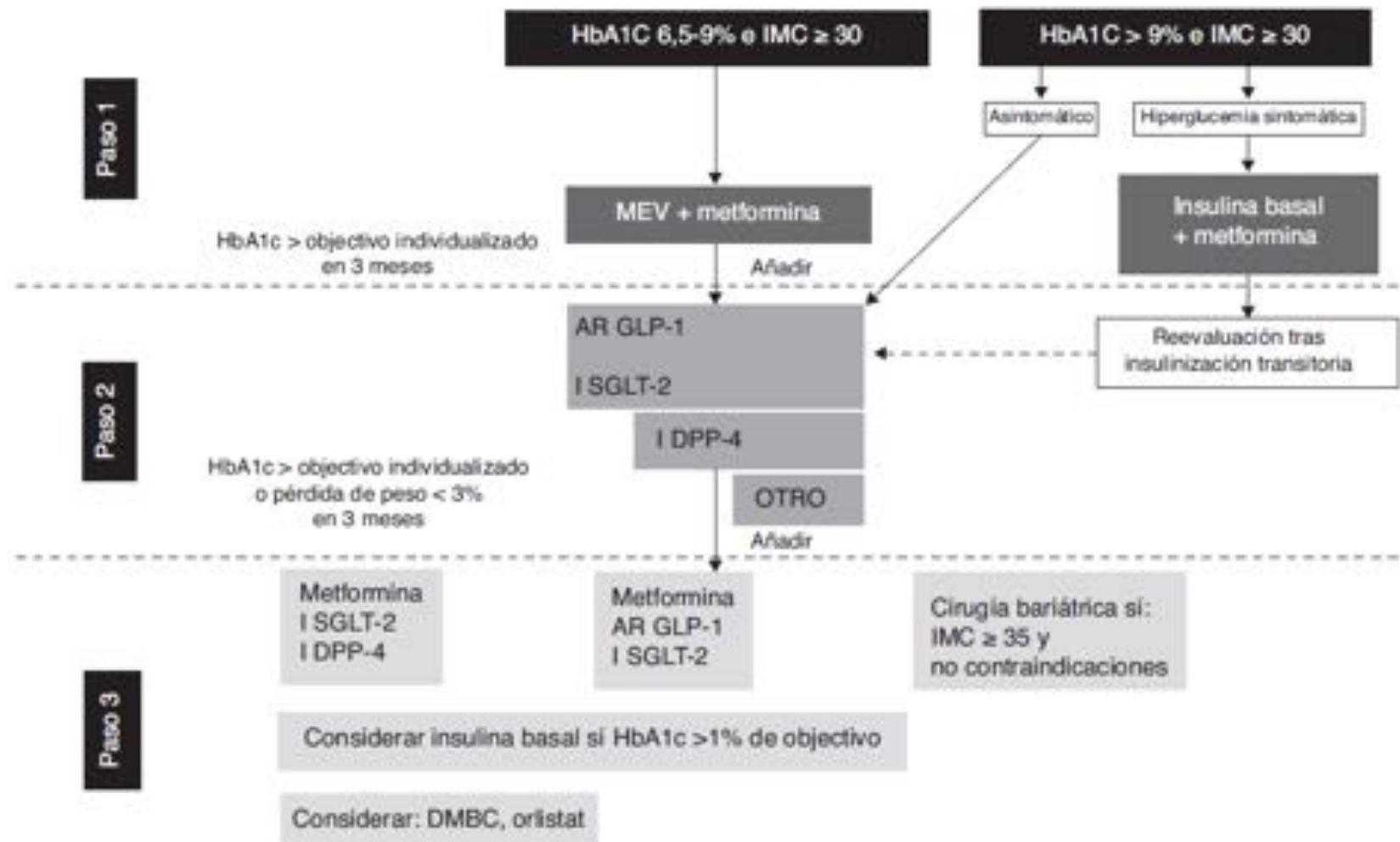
Otros autores bellos (carlogomezhu@gmail.com) (R. Gómez Huelgas).

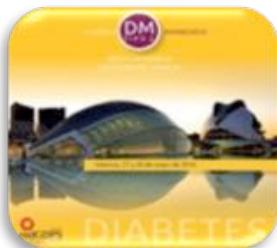
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.07.003> (2014-2015) Elsevier España, S. A. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Gómez Huelgas R, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SEDO, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. Rev Clin Esp. 2015;215:505-514.



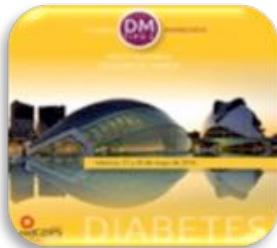
DMT2: Guías, consensos, recomendaciones...





Hipoglucemiantes asociados a incremento de peso

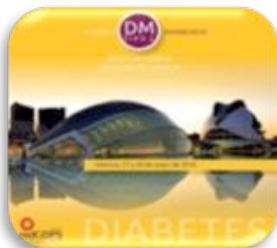
Fármaco	Mecanismo de Acción	Cómo el mecanismo de acción conduce a la ganancia de peso
Insulinas (Δ 1.8-6.6 Kg)	<ul style="list-style-type: none">◊ Regulates glucose metabolism◊ Lowers blood glucose by facilitating peripheral glucose uptake, primarily by skeletal muscle and fat◊ Inhibits hepatic glucose production◊ Inhibits lipolysis◊ Inhibits proteolysis◊ Enhances protein synthesis	<ul style="list-style-type: none">◊ Causes hypoglycemia, a potent stimulus to feed◊ Perceived risk of hypoglycemia may lead to compensatory overeating◊ Glycemic control reverses the negative energy balance from glycosuria◊ Insulin is an anabolic hormone and may lead to changes in metabolism that encourage weight gain
Sulfonilureas (Δ -0.3-4.0 Kg)	<ul style="list-style-type: none">◊ Stimulates release of insulin from pancreatic beta-cells◊ May also have mild extrapancreatic effects such as increasing the sensitivity of peripheral tissues to insulin	<ul style="list-style-type: none">◊ Glycemic control reverses the negative energy balance from glycosuria◊ Causes hypoglycemia, a potent stimulus to feed
Glitazonas (Δ 0.18-1.5 Kg)	<ul style="list-style-type: none">◊ Decreases insulin resistance in the periphery and in the liver◊ Redistributions fat (less visceral, more subcutaneous)	<ul style="list-style-type: none">◊ Increases adipocyte differentiation◊ Improves glycemic control◊ Increases plasma volume



Hipoglucemiantes e incremento de peso

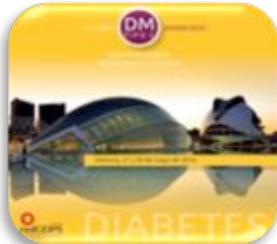
Predictores para ganancia de peso en DM2

Edad	Los pacientes ≤ 65 años tienen mayor probabilidad de incremento de peso
Etnia	Pacientes > 65 años tienen mayor probabilidad de perder peso Los caucásicos tienen mayor probabilidad de incremento de peso
Tabaquismo	Los fumadores tienen mayor probabilidad de incremento de peso
HbA1c basal	Los pacientes con HbA1c >7.2% tienen mayor probabilidad de incremento de peso Los pacientes con HbA1c ≤7.2% tienen mayor probabilidad de perder peso



Hipoglucemiantes sin incremento de peso

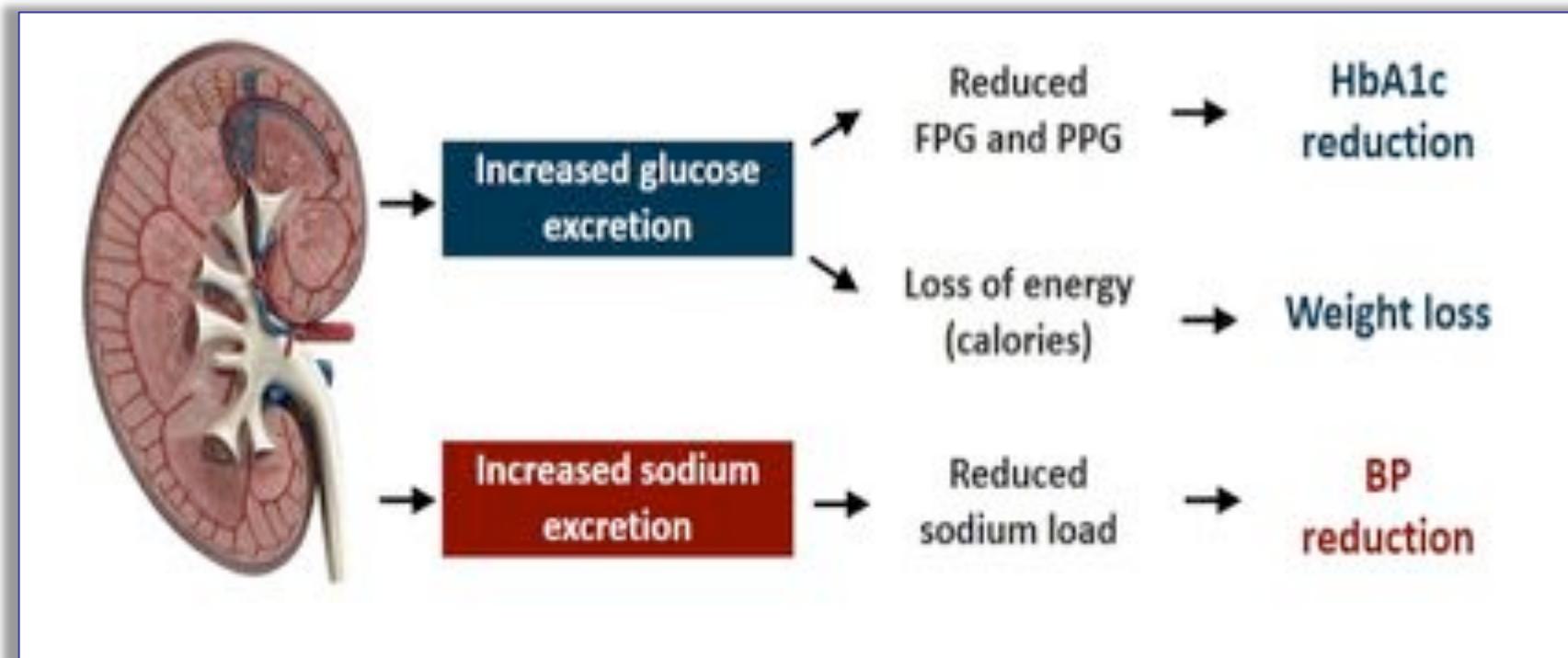
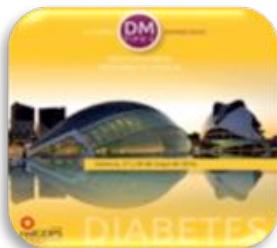
Fármaco	Mecanismo de Acción	Cómo el mecanismo de acción conduce a la ganancia de peso
Metformina	<ul style="list-style-type: none">Decreases hepatic glucose productionDecreases glucose productionDecreases intestinal absorption of glucoseImproves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization	<ul style="list-style-type: none">May have an anorectic effect
αGLP-1	<ul style="list-style-type: none">Binds and activates the human GLP-1REnhances glucose-dependent insulin secretion by the pancreatic b-cellIncreases intracellular cAMP leading to insulin release in the presence of elevated glucose concentrationsIncreases satiety	<ul style="list-style-type: none">Weight loss due to inhibition of gastric emptyingDecreased calorie ingestion through central nervous systemReduced acid secretion
iDPP-4	<ul style="list-style-type: none">Increases and prolongs active incretin levelsIncreases insulin release and decreases glucagon levels in the circulation in a glucose-dependent manner	<ul style="list-style-type: none">Slight reduction in caloric intake compensating for reduction in glycosuria
iSGLT2	<ul style="list-style-type: none">Binds to SGLT2 receptors and prevents reabsorption of filtered glucoseLowers renal threshold for glucoseIncreases renal glucose excretion	<ul style="list-style-type: none">Calorie loss due to increased renal glucose excretion



PREGUNTA

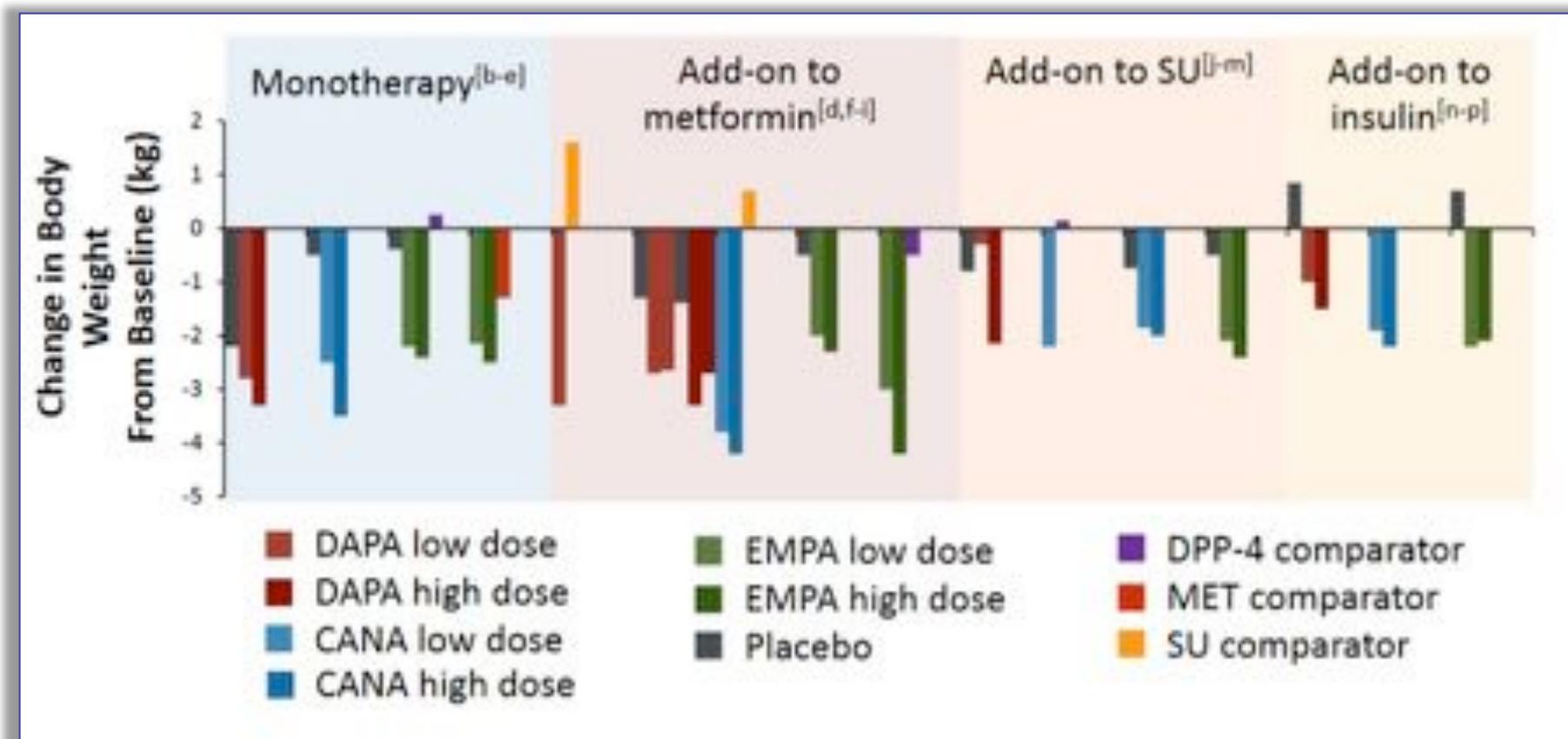
En relación a los iSGLT2...

1. No hay diferencias entre ellos en la eficacia para la reducción de peso.
2. Producen una reducción de cifras de presión arterial similar a los arGLP-1.
3. No representan una buena opción en terapia combinada con insulina basal.





Efectos de iSGLT2 sobre el peso corporal





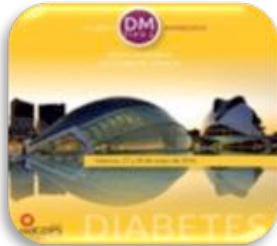
Efectos de iSGLT2 sobre el peso corporal

SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials

Diabetes & Vascular Disease Research
2015, Vol. 12(2) 90–100
© The Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1479164114559852
dvr.sagepub.com
 SAGE

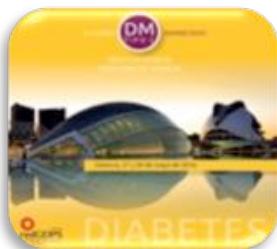
Silvio E Inzucchi¹, Bernard Zinman², Christoph Wanner³, Roberto Ferrari^{4,5}, David Fitchett⁶, Stefan Hantel⁷, Rosa-Maria Espadero⁸, Hans-Jürgen Woerle⁹, Uli C Broedl⁹ and Odd Erik Johansen¹⁰

Intervention	EMPA 25 mg	Glimepiride	DAPA 10 mg	Placebo	CANA 100 mg	CANA 300 mg	Glimepiride
Key/baseline characteristics							
Study length (weeks)	104	104	104	104	52	52	52
n	765	780	89	91	483	485	482
Age (years)	56	56	61	61	56	56	56
Weight (kg)	82.5	83.0	92.1	90.9	86.9	86.6	86.5
WC (cm)	101.9	101.6	105.6	104.5	NS	NS	NS
HbA1c (%)	7.9	7.9	7.2	7.2	7.8	7.8	7.8
Δ weight (kg)	-3.1	+1.3	-4.5	-2.1	-3.7	-4.0	+0.7
Δ WC (cm)	-2.1	+1.1	-5.0	-2.9	NS	NS	NS



Hipoglucemiantes y efectos en A1c – Peso - PA

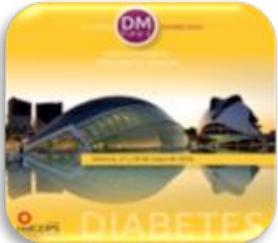
Fármaco	HbA1c	Peso	Presión arterial
Metformina	↓	≈ -2-0.3 kg	≈
SU / Glinidas	↓	↑ 0.3-4.0 kg	≈
Pioglitazona	↓	↑ 0.18-1.5 kg	≈
iDPP-4	↓	≈ -0.7- 0.6	≈
iSGLT2	↓	↓ 1.8-2.1 kg	↓ PAS 4-4.5 mmHg
arGLP-1	↓	↓ 2.9 kg	↓ PAS 2-3 mmHg
Insulina	↓	↑ 1.8-6.6 kg	≈



iSGLT2

	Diferencia media vs. placebo	IC (95%)
Reducción de HbA1c	-0,73%	-0,80, -0,65
Reducción de peso	-2,1 kg	-2,3, -1,9
Reducción de TAS	-4,6 mmHg	-5,2, -3,7
Reducción de TAD	-2,0 mmHg	-2,4, -1,5
3.165 pacientes randomizados a iSGLT-2 y 3.010 pacientes a placebo.		

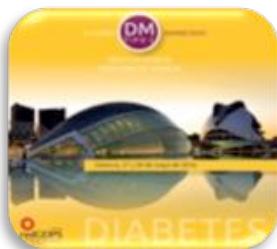
Metaanálisis de 30 ensayos clínicos controlados de inhibidores iSGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina). Ensayos clínicos controlados con placebo (26), de los cuales cuatro incluyeron control activo, así como cuatro ensayos clínicos adicionales.



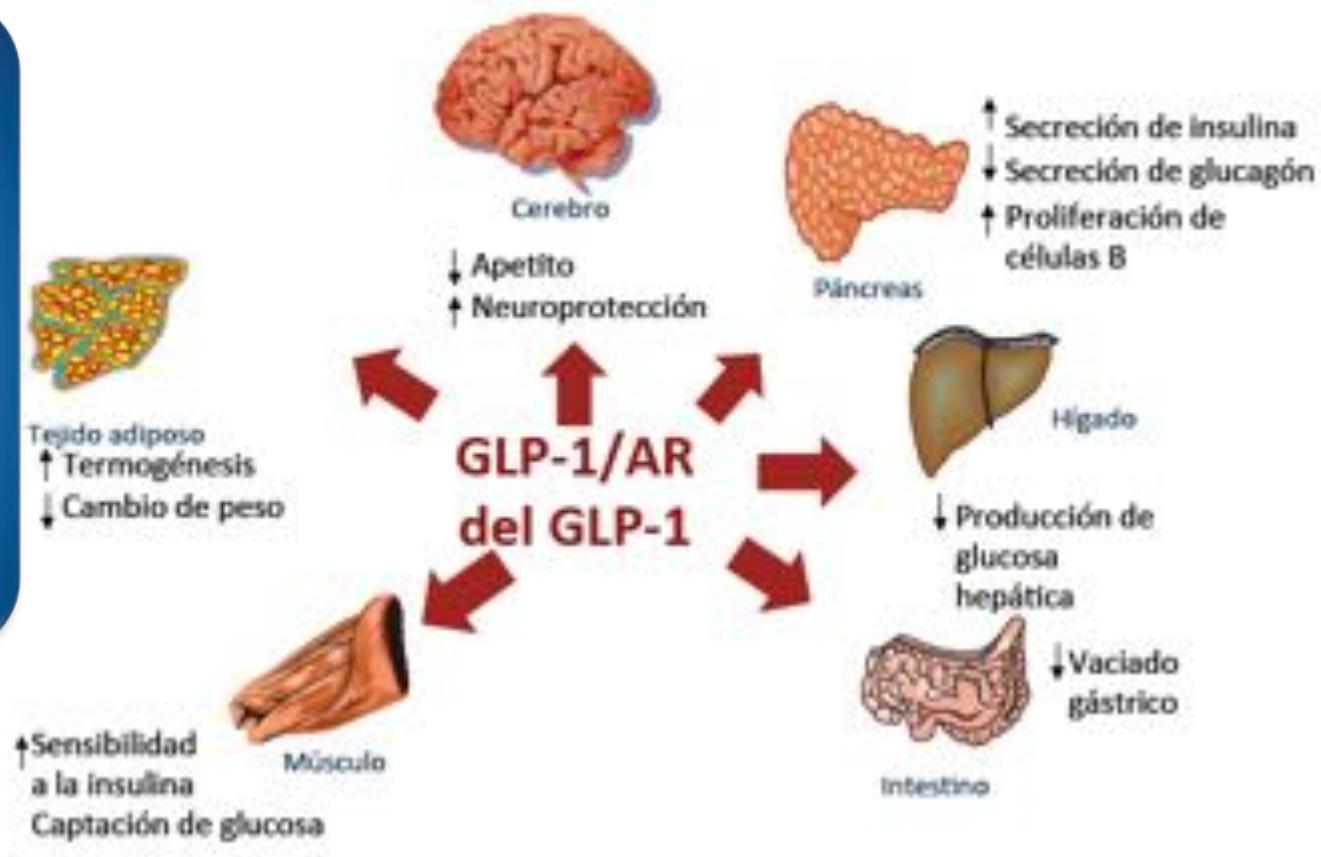
PREGUNTA

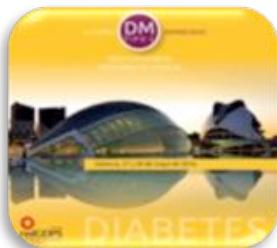
En relación a los arGLP-1...

1. No hay diferencias entre ellos en la eficacia para la reducción de peso.
2. Todos ellos presentan un importante efecto a nivel del vaciamiento gástrico.
3. No representan una buena opción en terapia combinada con insulina basal.

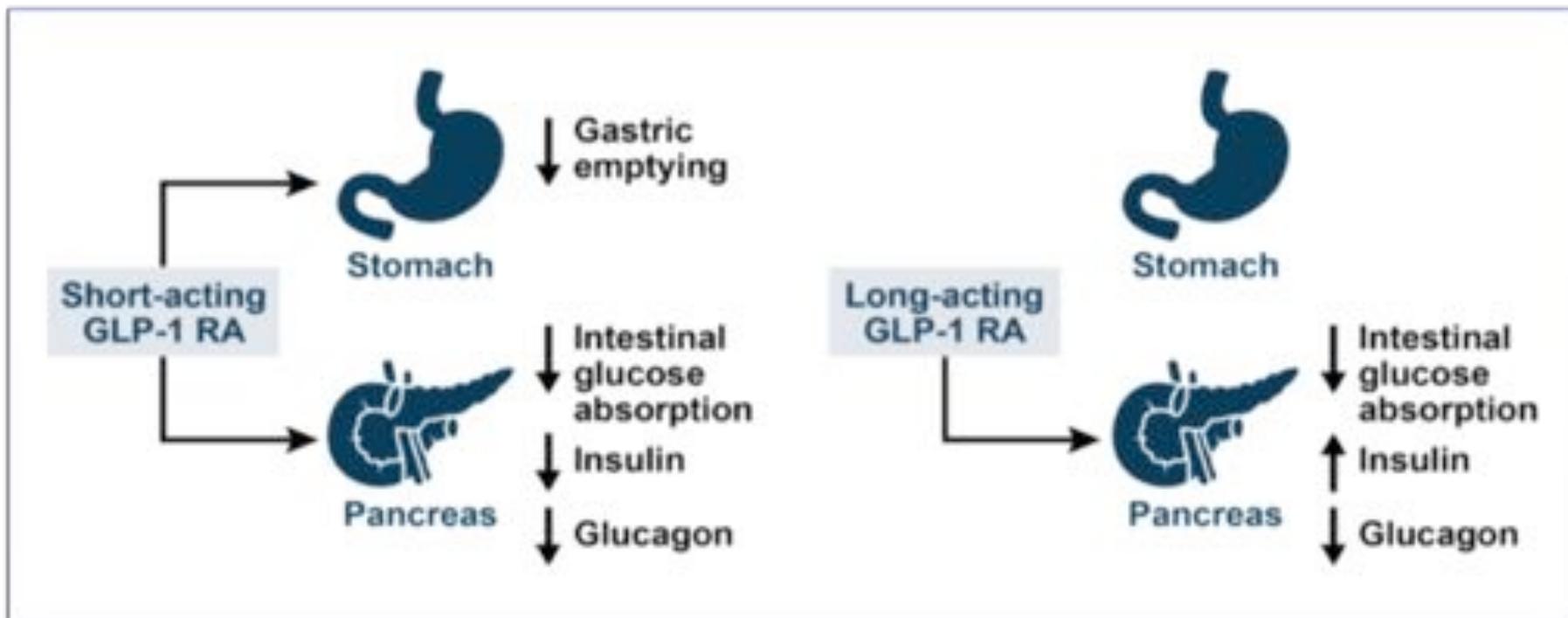


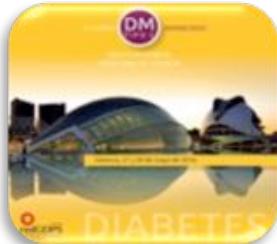
arGLP-1 y metabolismo de la energía y de la glucosa





ar-GLP1 de acción corta y larga





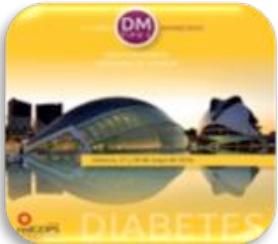
ar-GLP1 de acción corta

Exenatide

Lixisenatide



Actúan fundamentalmente a nivel de vaciamiento gástrico reduciendo así las **GPP > GB**



ar-GLP1 de acción larga

Liraglutide

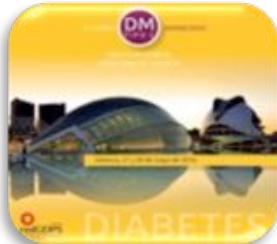
Exenatide LAR

Albiglutide

Dulaglutide



Mecanismo de acción más duradero con
reducción principalmente de **GB > GPP**



arGLP-1: Head-to-head

review article

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 317–332, 2016.

© 2015 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

REVIEW
ARTICLE

Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Sten Madsbad

Liraglutide Vs Exenatide Vs Lixisenatide Vs Exenatide LAR Vs Albiglutide Vs Dulaglutide



Mayor efecto sobre GB:

ar-GLP1 acción larga

Mayor efecto sobre GPP:

ar-GLP1 acción corta

Mayores reducciones de Peso:

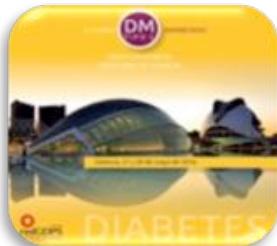
Liraglutide y Exenatide

Menores EA-GI:

Exenatide LAR y Albiglutide

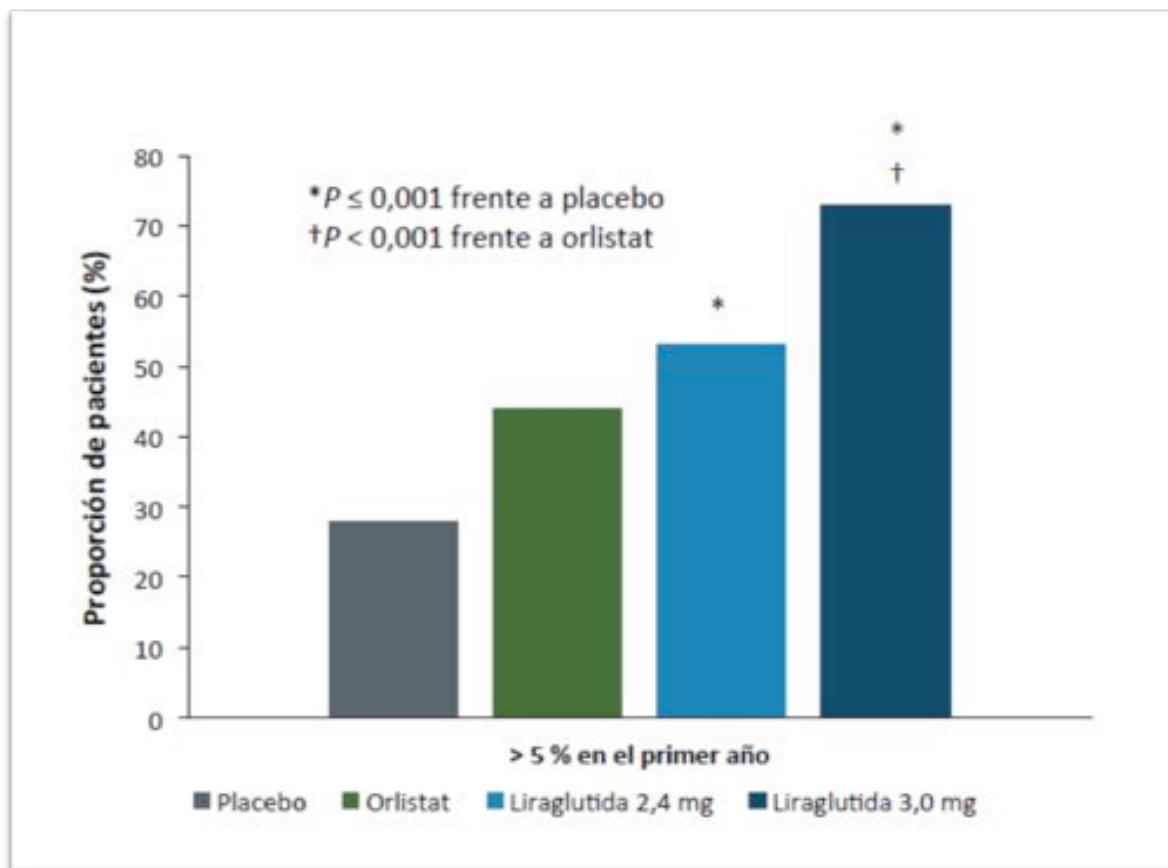
Mayores EA-Inyect:

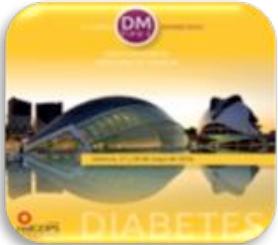
Exenatide, Exenatide LAR y Albiglutide



Nuevos fármacos antiobesidad

Proporción de pacientes que lograron bajar >5% del peso corporal durante el primer año: liraglutida, orlistat, placebo

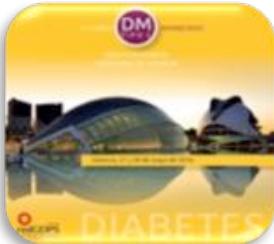




PREGUNTA

En relación a los arGLP-1 e iSGLT2 y combinaciones...

1. ¿Es razonable la combinación Metformina + arGLP-1 + iSGLT2?
2. ¿Es razonable la combinación Metformina + arGLP-1 + pioglitazona ?
3. ¿ Y la combinación arGLP-1 o iSGLT2 con insulina basal?
(esta vez síííí)



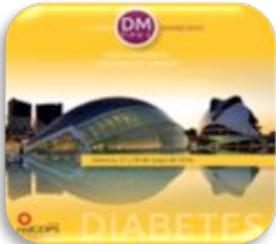
Combinaciones atractivas para pérdida de peso...

Combinación triple terapia: Metformina + iSGLT2 + arGLP-1

iSGLT2 → fomentan pérdida de peso mediante la glucosuria y la perdida de calorías → aumento de la liberación del glucagón y aumento del apetito, lo que reduce tanto la eficacia antihiperglucémica del iSGLT2 como su potencial para bajar de peso.

arGLP-1 → inhiben la liberación del glucagón y disminuyen el apetito.

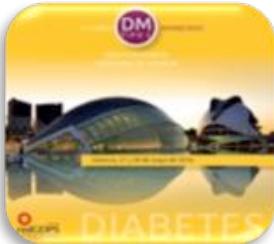
Combinación no autorizada (arGLP-1 + iSGLT2)



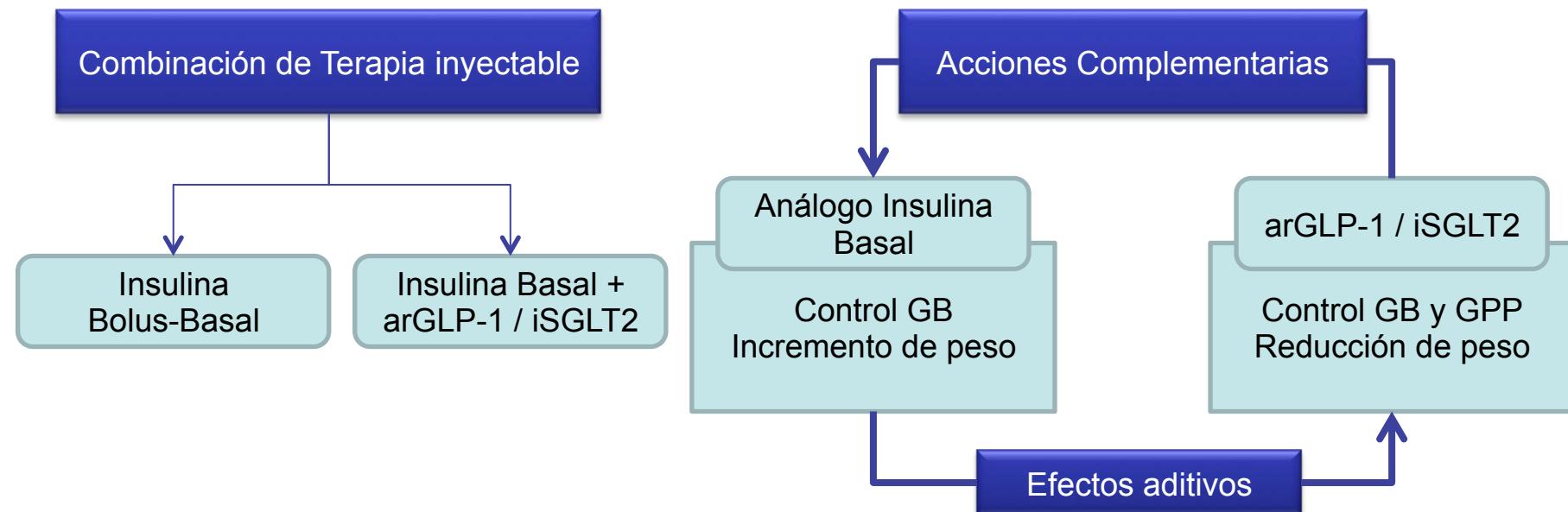
Combinaciones atractivas para pérdida de peso...

Combinación triple terapia: Metformina + Pioglitazona + arGLP-1

- ✓ Resistencia hepática a la insulina: **MET, PIO, arGLP-1**
- ✓ Resistencia en músculo y adipocitos a la insulina: **PIO**
- ✓ Fracaso de la célula Beta: **PIO, arGLP-1**
- ✓ Secreción de glucagón: **arGLP-1**
- ✓ Pérdida de peso corporal: **arGLP-1**
- ✓ Bajo riesgo de hipoglucemia: **MET, PIO, arGLP-1**

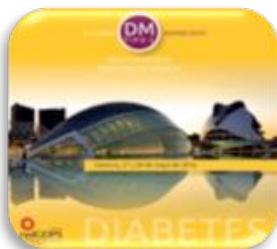


iSGLT2, arGLP-1 e Insulina basal

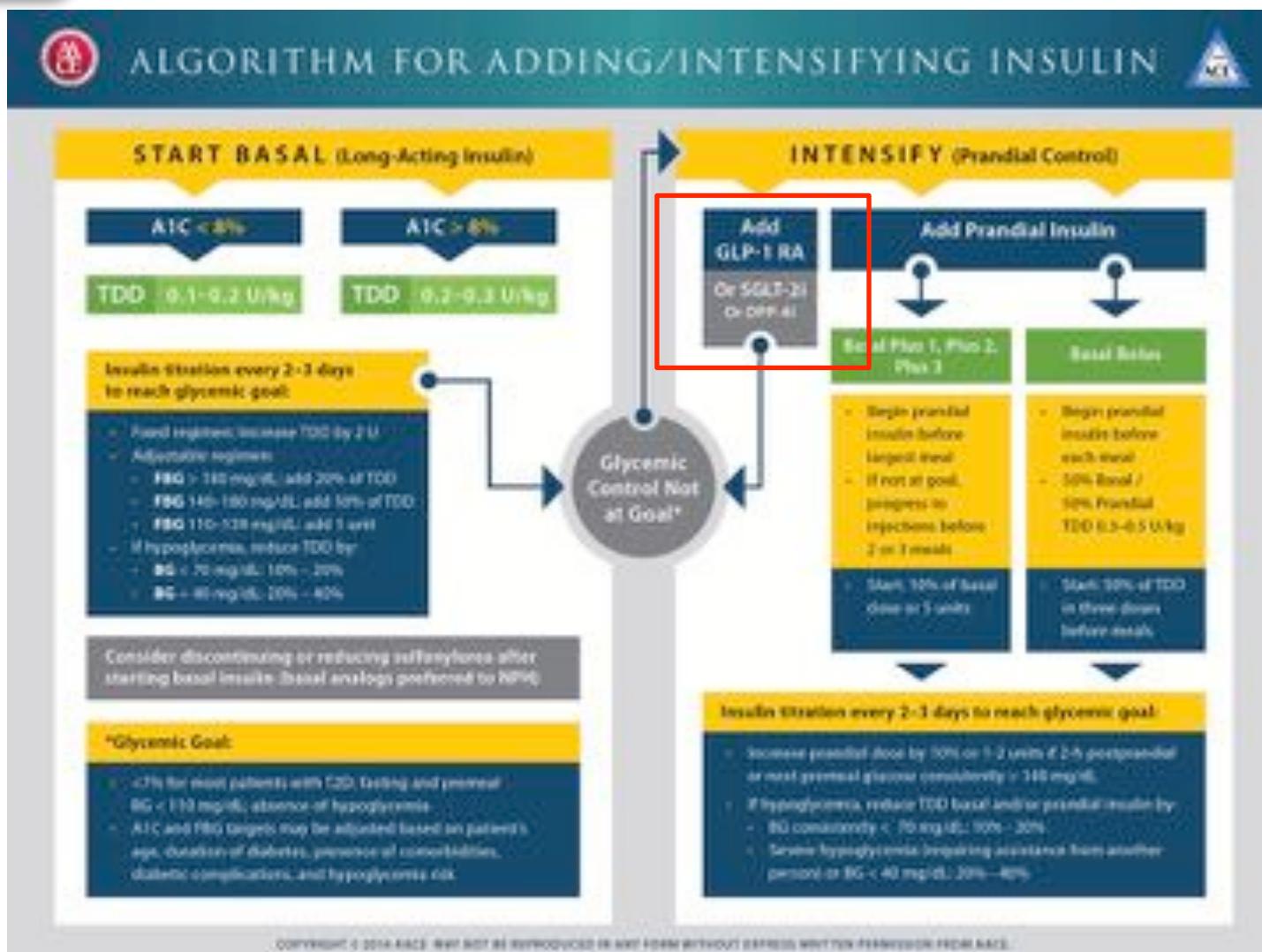


arGLP-1: Exenatide 2 veces/día, Liraglutide y Albiglutide

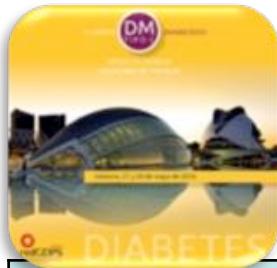
iSGLT2: Dapagliflozina, Canagliflozina y Empagliflozina



iSGLT2, arGLP-1 e Insulina basal



Copyright © 2014 AACE. MAY NOT BE REPRODUCED OR MAILED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM PUBLISHER.



Evolución de Francisco tras intervención

	ANTES	INTERVENCIÓN	DESPUÉS
Tabaco	SÍ	Tto. Farmacológico	✓
Alimentación	NO	Educ. diabetológica	✓
EjF	NO		✓
Alcohol	-		✓
PAS/PAD	144/85	Ramipril 10 + Amlo 5	137/81
Col-T	236	Atorva 40 mg	166
LDLc	138		85,2
Tgl	282		181
HDLc	42		44
Col-No HDL	194		122
Ratio Tgl/HDLc	6,7		4,1
Peso	93	-6,5 kg (reduc 7% peso inicial)	86,5
IMC	29,6	-2	27,6
P. Abd.	112	-12	100
RA/E	0,63	-7	0,56
A1c	8,2	MET (2000 mg/d) + iSGLT2 (X)	6,8
AAS	NO	-	NO
Número de fármacos	1	4	5
Adherencia terapéutica	NO	Educ. diabetológica	✓
RCV (REGICOR)	13%	- 7%	6%
RCV (QRISK2)	31%	- 11%	20%





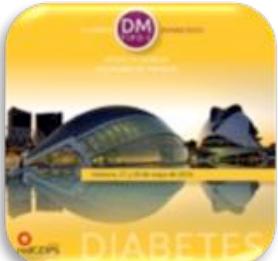
3^{er} Curso Avanzado DM2 – Médicos Senior Medicina de Familia

A igual de confusión... mejora de nivel



«Salgo con la misma
confusión...
¡¡ pero a un nivel más alto !!»

José Manuel Millaruelo Trillo
2015



3^{er} Curso Avanzado DM2 – Médicos Senior Medicina de Familia

Agradecimiento

Muchas gracias



jjalemans@gmail.com



Sacha Alemán



@Sachaaleman